

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/35

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99809547.8

[43] 公开日 2001 年 9 月 12 日

[11] 公开号 CN 1312712A

[22] 申请日 1999.7.13 [21] 申请号 99809547.8

[30] 优先权

[32] 1998.7.15 [33] FR [31] 98/09059

[86] 国际申请 PCT/FR99/01715 1999.7.13

[87] 国际公布 WO00/03707 法 2000.1.27

[85] 进入国家阶段日期 2001.2.12

[71] 申请人 L·拉峰试验公司

地址 法国迈松阿尔福

[72] 发明人 F·达罗 R·基斯

A·福里德曼

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

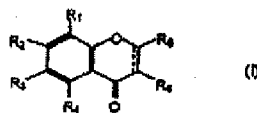
代理人 王 杰

权利要求书 2 页 说明书 68 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用于借助细胞毒试剂治疗肿瘤过程的含
异黄酮类的治疗组合物

[57] 摘要

本发明涉及对肿瘤中的克隆形成细胞的增殖具有活性的组合物,其中含有治疗有效量的异黄酮类或类似的色酮化合物,特别是选自式(I)的化合物,其中 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆定义如权利要求 2。所述组合物用来与细胞毒试剂一起治疗肿瘤。



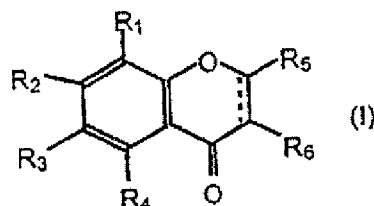
ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

1. 对肿瘤中克隆形成细胞的增殖具有活性的组合物,其中含有治疗有效量的异黄酮类或色酮类型的类似化合物。

2. 权利要求1的组合物,其中异黄酮类选自下式化合物:



其中:

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 彼此独立地选自H、OH、 C_1 - C_4 烷氧基、其中 R_7 是 C_1 - C_4 烷基的-OCOR₇基团,取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 或 R_4 中的至少一个不是H,而 R_2 和 R_3 一起可以形成亚甲二氧基,

R_5 选自H、OH、 C_1 - C_4 烷氧基、O-葡萄糖基和环己基,

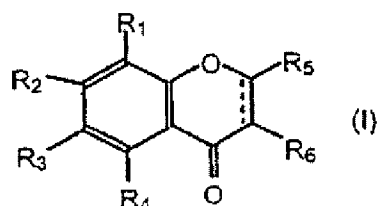
R_6 选自环己基、苯基和被选自H、OH和 C_1 - C_4 烷氧基的基团取代1至3次的苯基,

而——表示双键或者单键。

3. 权利要求2的组合物,其中异黄酮类选自金雀异黄素,大豆黄素和鸡豆黄素。

4. 异黄酮类或色酮类型的类似化合物在制备用于干扰在借助至少一种细胞毒试剂治疗肿瘤期间肿瘤中克隆形成细胞生成的药物方面的用途。

5. 下式的化合物在制备用来干扰在借助至少一种细胞毒试剂治疗肿瘤期间肿瘤中克隆形成细胞生成的药物方面的用途:



其中:

存在或由某些类型的肿瘤中基因突变的频繁性导致。因此，癌症的治疗要求采用新方法，对常用治疗方法进行补充，更好地对抗肿瘤数量扩大和不均匀性及“细胞毒多药抗性”产生。

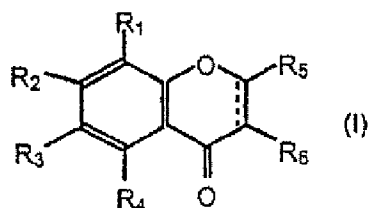
在这些新方法中，有些已显示功效。诱导编程性细胞死亡、抑制肿瘤血管生成和转移就是这样，更不必提及基因疗法或免疫疗法。

本发明人对各种研究均产生兴趣。要达到的目的是让肿瘤细胞的集落对标准抗癌治疗更敏感以便达到双重效益：

- 1) 增强细胞毒活性并因此增大效果，及
- 2) 通过降低剂量大来降低某些副作用的出现频率和严重程度，这可能随后引起抗肿瘤效果的增大。

这一设想源于对由具有低抗肿瘤活性或甚至缺乏此活性但可以引起已知抗肿瘤药物的细胞毒活性显著增加的物质带来的创新机制的发现。此新机制可能使这些物质刺激肿瘤中克隆形成细胞的聚集，因此使肿瘤对借助细胞毒试剂进行的常规治疗更敏感或者抑制克隆形成细胞的增殖，因此有利于肿瘤的退化。

因此，本发明涉及对肿瘤克隆形成细胞的增殖具有活性的化合物在借助至少一种选自细胞毒试剂的抗肿瘤试剂进行的癌症治疗中的用途，该化合物选自异黄酮类和色酮的类似化合物，并特别是下式化合物：



其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 彼此独立地选自 H、OH、 C_1 - C_4 烷氧基、其中 R_7 是 C_1 - C_4 烷基的 -OCOR₇ 基团，取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 或 R_4 中的至少一个不是 H，而 R_2 和 R_3 一起可以形成亚甲二氧基，

R_5 选自 H、OH、 C_1 - C_4 烷氧基、O-葡萄糖基和环己基，

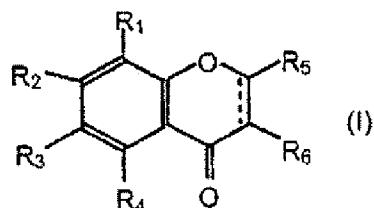
R_6 选自环己基、苯基和被选自 H、OH 和 C_1 - C_4 烷氧基的基团取代 1 至 3 次的苯基，

而——表示双键或单键。

式 I 化合物的优选类型是其中 R_6 选自苯基、4-羟基苯基和 4-(C_1 - C_4 烷氧基)苯基的化合物。

这些细胞毒试剂可以其常规剂量使用并且在此情况下其功效得到增强，或者在所需目的首先是提高患者对治疗的耐受性的情况下，则考虑到其抗肿瘤效果的增强，以较低的剂量使用。

本发明的主题还包括通过干扰克隆形成细胞的产生对肿瘤中克隆形成细胞的增殖具有活性的组合物，这种干扰或者通过刺激增殖和聚集，或者通过抑制增殖实现，该组合物含有治疗有效量的异黄酮类或色酮类型的类似化合物，并特别是选自下式化合物：



其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 彼此独立地选自 H、OH、 C_1 - C_4 烷氧基、其中 R_7 是 C_1 - C_4 烷基的 -OCOR₇ 基团，取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 或 R_4 中的至少一个不是 H，而 R_2 和 R_3 一起可以形成亚甲二氧基，

R_5 选自 H、OH、 C_1 - C_4 烷氧基、O-葡糖基和环己基，

R_6 选自环己基、苯基和被选自 H、OH 和 C_1 - C_4 烷氧基的基团取代 1 至 3 次的苯基，

而——表示双键或者单键。

本发明还涉及异黄酮类，特别是上述式 I 化合物在制备用于对在借助至少一种细胞毒试剂治疗期间肿瘤中克隆形成细胞的形成产生干扰(通过诱发或抑制)作用的药物方面的用途。

在用细胞毒试剂进行癌症化疗时，异黄酮类，特别是式 I 的化合物可以在化疗开始时给药一次或在这些治疗开始时若干天内给药(例如 5 至 7 天)，并根据化疗方案，在每个疗程中的每个治疗周期的开始时(例如 2 至 5 天)给药。

异黄酮类，特别是式 I 化合物以 5 至 50mg/kg/天或 200 至 2000mg/m²/天的剂量通过输液(一般 1 至 3 小时)给药是有利的。

为了对克隆形成细胞的形成产生最大的作用，异黄酮类的给药应使所获得的组织浓度达到可想象的最高点。

在疗程的急性期的治疗方案中，优选静脉途径，使用：

— 用于借助输液管并以推荐的流速通过静脉输液直接给药的即用输液(袋、瓶等)；

— 用于借助本领域技术人员已知的制药溶液再溶解以备静脉输液的冻干物；

— 对于维持治疗，当化疗有利于细胞毒试剂的口服给药时，还可以包括口服途径。为此，可以使用口服冻干物(口服或经舌吸收)、即释或缓释片剂、口服溶液、混悬剂、颗粒剂、明胶胶囊等。

大多数式(I)的化合物为天然来源的化合物或天然来源化合物的衍生物。例如，可以提及：

- 金雀异黄素，
- 鸡豆黄素，
- 大豆黄素，
- 芒柄花黄素，
- 7-乙酰基芒柄花黄素，
- glycitein，
- 二羟四氢黄酮或 5,7,3',4'-四羟基异黄酮，
- irizolone 或 6,7-亚甲二氧基-4'-羟基异黄酮，
- 野鸢尾黄素或 3',5,7-三羟基-4',5',6-甲氧基异黄酮，
- 鸢尾黄素或 4',5,7-三羟基-6-甲氧基异黄酮，
- 2-羟基-8-甲氧基-2,3-二氢异黄酮，
- 4',7-二羟基-5-甲氧基异黄酮。

可以使用的其它异黄酮类由 Donnelly 等描述于 Natural Product Reports, 1995, 321, 或可以通过此文献中描述的方法制备。

细胞毒试剂可以选自：

i) 嵌入试剂，特别是羟基红比霉素(阿霉素)、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、佐柔比星、阿柔比星、吡柔比星、吡啶、米托蒽醌、放线菌素 D、依利醋铵；

ii) 烷基化试剂，选自铂衍生物(顺铂、卡铂、奥沙利铂等)；

iii) 选自其它类型的烷基化试剂的化合物：

— 环磷酰胺、异环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、雌莫司汀，

— 白消安、丝裂霉素 C，

— 亚硝基脲类：BCNU(卡莫司汀)、CCNU(罗氮芥)、福替目丁、链脲霉素，

— 三嗪类或衍生物，丙卡巴肼，达卡巴嗪，

— 哌泊溴烷，

— 亚乙基亚胺类：六甲蜜胺、塞替派，

iv) 选自其它类型抗代谢试剂的化合物：

— 抗叶酸类：甲氧蝶呤、raltitrexed，

— 抗嘧啶试剂：5-氟尿嘧啶(5-FU)、阿糖胞苷(Ara-C)，

— 羟基脲，

— 抗嘌呤试剂：巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他汀、克拉屈滨，

— 细胞毒核苷合成诱导剂：吉西他滨，

v) 选自其它类型对微管蛋白具有亲和力的试剂的化合物，

— 长春花属生物碱，其破坏有丝分裂的纺锤体：长春新碱、长春碱、长春地辛、navelbine，

— 阻断有丝分裂纺锤体的脱聚作用的试剂：紫杉酚、docetaxel，

— 通过抑制拓扑异构酶 II 来引起 DNA 裂解的试剂：依托泊苷、替尼泊苷，

— 引起 DNA 裂解的拓扑异构酶 I 抑制剂：托泊替堪、伊立替康，

vi) DNA 裂解或碎片试剂，如博莱霉素，

vii) 下列化合物之一：普卡霉素、L-天冬酰胺酶、米托胍脲、达卡巴嗪，

- viii) 抗癌孕激素：甲羟孕酮、甲地孕酮，
- ix) 抗癌雌激素：己烯雌酚；磷雌酚四钠，
- x) 抗雌激素试剂：他莫昔芬、屈洛昔芬、雷洛西芬、氨鲁米特，
- xi) 甾类抗雄激素试剂(源于去乙酰环丙氯地孕酮)或非甾类抗雄激素试剂(氟他胺、尼鲁米特)。

具体地讲，式 I 的化合物可以与借助用于实体瘤综合化疗中的主要细胞毒试剂实施的所有治疗结合，这些细胞毒试剂有如：

- 阿霉素，
- 烷基化试剂：氧杂磷酰胺类(oxazophorines)(环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑)，
- 亚硝基脲，
- 丝裂霉素 C，
- 抗代谢药如甲氧喋呤、5-FU、Ara-C、capecitabine，
- 干扰微管蛋白的试剂：长春花属生物碱(长春新碱、长春碱、长春地辛、navelbine)，紫杉类化合物(紫杉酚，docetaxel)，表鬼臼毒素衍生物(依托泊苷、替尼泊苷)，
- 博来霉素，
- 拓扑异构酶 I 抑制剂：托泊替康、伊立替康。

类似地，式 I 化合物可以与用于治疗血癌的主要细胞毒试剂的治疗结合：

- 何杰金氏病：环磷酰胺、氮芥、苯丁酸氮芥、美法仑、异环磷酰胺、依托泊苷、阿霉素、柔红霉素；
- 急性白血病：甲氧喋呤、6-巯基喋呤、阿糖胞苷、长春新碱、长春碱、阿霉素、柔红霉素、L-天冬酰胺酶；
- 非何杰金氏恶性淋巴瘤：氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑、异环磷酰胺、甲氧喋呤、阿糖胞苷、长春新碱、长春碱、依托泊苷、阿霉素、柔红霉素、卡莫司汀、罗氮芥、顺铂；
- 慢性淋巴性白血病：氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑、异环磷酰胺。

下面给出显示所得作用的药理实验结果。

1 — 与克隆形成细胞产生(克隆形成实验)的相互作用(刺激或抑制增殖)

本实验由 Hamburger 等(*Science*, 1977; 197, 461-463)和 Salmon 等(*New England J. Med.*, 298, 1321-1327)描述。如果细胞具有增殖并产生细胞集落的能力,则该细胞被认为是克隆形成性的。“人肿瘤干细胞”源于构成已知肿瘤的瘤细胞。这些肿瘤干细胞与在原发性肿瘤切除术后可能观察到的复发有关,还与转移瘤的形成有关。在肿瘤或肿瘤细胞系中,这些克隆形成干细胞与肿瘤的其它细胞或肿瘤细胞系的区别在于在不存在任何固体载体的情况下,它们仍保持增殖的能力。

在本实验中,肿瘤细胞培养于琼脂组成的半固体载体上。只有不需要固体载体的细胞(即称为“固着独立细胞”的高度致瘤细胞,见 M.I. Dawson 等, *Cancer Res.* 1995; 55: 4446-4451; 根据“克隆性生长”还称为克隆形成细胞)才能在这样的琼脂基载体上生长。具体地讲,在这样的培养基中,以“固着方式”生长(按照 M.I. Dawson 的术语为“固着依赖细胞”)的正常细胞如成纤维细胞未能存活。在这样的载体上培养的肿瘤细胞集落中,正是这些克隆形成细胞(伴有无限次数的细胞分裂,并且其增殖被 M.I. Dawson 称为“固着独立性[克隆性]生长”)才能够生长。在肿瘤或细胞系中这些克隆形成细胞的百分率为 0.1%至 0.001%。非克隆形成细胞(伴有有限次数的细胞分裂)在此实验中不生长,因为它们需要赖以生长的固体载体,其必须以“固着方式”发生(“固着依赖性[固着]生长”,见 M.I. Dawson 等, *Cancer Res.* 1995; 55: 4446-51)。

通过例如在称为“软琼脂”的半固体培养基上培养哺乳动物肿瘤细胞系 MCF7 和 MXT 及结直肠细胞系 HT-29)检测式(I)化合物对获得的细胞集落的生长所产生的影响。在这样的培养基中,只有被 M.I. Dawson 称为“固着独立性(克隆性)细胞”的克隆形成细胞才存活并生长。这些细胞以“非固着”形式生长的见证是肿瘤发生的程度。对其中有大量克隆形成细胞形成的肿瘤体积生长的抑制就成为细胞毒性得到增强的证据。

相反, 该实验也可显示某种化合物能抑制克隆形成细胞的生成/增殖, 因此使该肿瘤不易于生长并因此降低肿瘤细胞的数量。

被研究的肿瘤细胞系培养于 25 平方厘米的 Falcon 皿培养基中。然后将它们胰蛋白酶化并将细胞彼此之间完全分离。用锥虫蓝染色后检测存活细胞的百分率。在 0.3% 琼脂溶液中制备浓度为 5×10^4 至 15×10^4 细胞/毫升(根据细胞类型)的细胞悬浮液。接着, 将 200 μ l 此悬浮液接种于直径为 35mm 的 Petri 培养皿中, 其中被放置 3ml 由 0.5% 琼脂溶液组成的基础层。将 200 μ l 细胞悬浮液依次用 1.8ml 由 0.3% 琼脂溶液组成的上层覆盖。然后, 将这些培养皿置于 37℃、5% 二氧化碳且湿度 70% 的孵育箱中直到处理时刻。在接种后约 1 至 2 小时进行处理。以比所需浓度高 100 倍的浓度制备被测化合物, 并将 50 μ l 这些处理溶液置于相应培养皿中的上层琼脂上。在本实验中, 被测产物的最终浓度为 10^{-5} 、 10^{-7} 和 10^{-9} M。然后, 将这些培养皿在孵育箱中存放 21 天。在第 21 天, 通过在上层加入 100 μ l 1mg/ml 的 MTT(3-(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四唑鎓, 用 RPMI 1640 培养基制备)溶液在 37℃ 下处理 3 小时。此后, 通过在每个培养皿中加入 2ml 福尔马林将细胞集落固定。固定 24 小时后, 将福尔马林蒸发掉, 并用倒置显微镜检测染色细胞集落的数目, 染色集落由代谢活性细胞组成, 且其表面积大于 100 μ m²。

每个实验条件下测定的克隆形成细胞的克隆平均数以设为 100% 的对照条件下计数的克隆形成细胞的克隆平均数为基准计的百分率表示。以对照条件为基准计的百分数表示的这些数值汇集于表 I。

表 I

细胞系	金雀异黄素(mol.l ⁻¹)		
	10^{-5}	10^{-7}	10^{-9}
MCF7	66.9 \pm 2.9**	74.2 \pm 4.7*	89.2 \pm 0.9 NS
HT-29	118.2 \pm 2.8**	108.9 \pm 2.3*	104.6 \pm 2.5 NS
MXT	71 \pm 2.5**	118.5 \pm 2.2**	117.5 \pm 2.2**

— 表 I 中总结的结果表示基于至少 6 组的平均值 \pm 平均值的标准

误差(SEM),

— 对照条件=100%

— (NS: $p>0.05$; *: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$).

基于所研究的细胞系, 金雀异黄素可以:

— 收集肿瘤(浓度为 10^{-5}M 和 10^{-7}M 的细胞系 HT-29 和浓度为 10^{-7}M 和 10^{-9}M 的 MXT)中的克隆形成细胞, 也就是说与对照条件下所得结果相比这些细胞的集落数目显著增加, 从而使它们对用细胞毒试剂进行的常规治疗更敏感, 或

— 能直接抑制这些克隆形成细胞的增殖(MCF7 细胞, 浓度为 10^{-5}M 和 10^{-7}M).

2 — 对非克隆形成细胞的细胞毒活性: “MTT 实验”

借助于 MTT 比色实验评价式(I)化合物对非克隆形成细胞的影响。

MTT 实验的原理基于通过代谢活性存活细胞线粒体还原黄色产物 MTT(3-(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四唑鎓)为蓝色产物甲脒。所得甲脒的量与培养孔(一个或多个)中的存活细胞量成正比。此量由分光光度法检测。

在 37°C , 在含 MEM 25 MM 两性离子缓冲剂(极限必需培养基)培养基的封闭停止培养皿中将细胞系以单层培养物的形式维持。该培养基适于多种哺乳动物二倍体或原代细胞的生长。然后, 向此培养基中添加:

— 5% FCS(胎牛血清), 该血清在 56°C 下灭活补体 1 小时,

— 0.6mg/ml L-谷酰胺,

— 200UI/ml 青霉素,

— 200 μg /ml 链霉素,

— 0.1mg/ml 庆大霉素。

所用的 12 种人癌症细胞系得自美国模式培养物保藏所(ATCC, Rockville, MD, USA)。这 12 种细胞系为:

— U-373MG(ATCC 编码: HTB-17)和 U-87MG(ATCC 编码:

HTB-14), 它们是两种成胶质细胞瘤,

— SW1088(ATCC 编码: HTB-12), 它是星形细胞瘤,

— A549 (ATCC 编码: CCL-185)和 A-427 (ATCC 编码: HTB-53), 它们是两种非小细胞肺癌,

— HTC-15 (ATCC 编码: CCL-225)和 LoVo (ATCC 编码: CCL-229), 它们是两种结直肠癌,

— T-47D (ATCC 编码: HTB-133)和 MCF7 (ATCC 编码: HTB-22), 它们是两种乳腺癌,

— J82 (ATCC 编码: HTB-1)和 T24 (ATCC 编码: HTB-4), 它们是两种膀胱癌,

— PC-3 (ATCC 编码: CRL-1435), 它是前列腺癌。

就实验而言, 将含 20000 至 50000(根据使用细胞类型)细胞/毫升培养基的 100 μ l 细胞悬浮液接种于 96 孔平底多孔板中并在 37 $^{\circ}$ C 下, 在含 5%二氧化碳和湿度 70%的气氛中培养。培养 24 小时后, 用含浓度为 10^{-5} 至 10^{-10} M 的不同被测化合物或用来溶解被测产物的溶剂(对照条件)的 100 μ l 新鲜培养基替换该培养基。在上述条件下培养 72 小时后, 用以 1mg/ml 浓度溶解于 RPMI 1640 中的 MTT 黄色溶液 100 μ l 代替此培养基。在 37 $^{\circ}$ C 下再将微孔板培养 3 小时, 然后以 400g 离心 10 分钟。除去黄色 MTT 溶液并将细胞中形成的蓝色甲脒结晶溶解于 100 μ l DMSO 中。然后, 将此微量板摇动 5 分钟。实验结束时由于仍存活的细胞将黄色产物 MTT 转化为蓝色甲脒所导致的蓝色着色, 通过分光光度法用 Dynatech Immunoassay System 仪器在波长 570nm 和 630nm 检测, 这两个波长分别对应于甲脒的最大吸收波长和背景噪声。用分光光度计中的软件计算平均光密度值和相对于该平均值的标准偏差(Std. Dev.)及标准误差(SEM)。

作为非限制性实例, 作为异黄酮类之一的金雀异黄素对 5 种肿瘤细胞系 U-87MG、J82、HCT-15、T-47D 和 A549 获得的平均光密度值的结果, 以相对于对照条件(设为 100%)下检测的平均光密度值的百分数表示, 见表 II。

表 II

细胞系	金雀异黄素(mol.l ⁻¹)					
	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹	10 ⁻¹⁰
U-87MG	83.8±3.5**	98.1±4.4 NS	94.3±3.7 NS	100.1±6.6 NS	98.2±3.5 NS	108.6±2.3 ⁺
J82	87.0±1.0***	99.3±1.1 NS	101.6±0.8 NS	101.8±1.8 NS	102.8±7.5 NS	104.2±1.5 NS
HCT-15	96.8±5.3 NS	100.9±6.0 NS	97.5±5.2 NS	89.2±3.5 ⁺	89.4±4.0 ⁺	90.5±3.3 ⁺
T-47D	92.3±2.2 ⁺	98.9±3.3 NS	95.1±1.6 NS	97.8±3.0 NS	100.0±3.4 NS	102.4±1.7 NS
A-549	81.4±4.8**	105.0±4.1 NS	101.6±5.4 NS	106.0±3.2 NS	108.9±2.1 ⁺	103.6±3.9 NS

— $xx \pm yy$ = 平均值 ± 平均值的标准误差

— 对照条件 = 100%

— (NS: $p > 0.05$; *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$).

金雀异黄素呈现低的抗肿瘤活性。在此情况下, 此无毒产物只在浓度为 $10^{-5}M$ 时才引发对这些细胞系的整体细胞增殖的抑制, 且此抑制不超过 20%。在被测的其它浓度下, 只显示一些次要功效。

3 — 最大耐受量(MTD)的确定:

用 4 至 6 周龄的 B6D2F1/Jico 小鼠进行最大耐受量的评价。以由 2.5 至 160mg/kg 渐增的剂量腹腔内进行这些化合物的给药。MTD 值(以 mg/kg 表示)由对一次给药被测产物后 14 天内动物存活率的观察确定。在此期间内也监控动物的体重变化。当 MTD 值大于 160mg/kg 时, 将 MTD 值默认为 160mg/kg。

金雀异黄素 MTD 默认值为 160mg/kg。此结果表明此异黄酮类产物不表现出任何直接毒性并可以以高组织浓度和高剂量使用。

4. — 与细胞毒试剂结合的体内抗肿瘤活性

本实验在存在或不存在细胞毒试剂如环磷酰胺、依托泊苷、阿霉素或长春新碱的条件下在以下模型中进行:

— 激素敏感的小鼠乳腺癌 MXT (HS-MXT),

— 淋巴瘤 P 388.

当检测产物的 MTD 值时, 其对小鼠乳腺癌 HS-MXT 和淋巴瘤 P 388 模型的体内抗肿瘤活性在剂量 MTD/2、MTD/4 和 MTD/8 数值下

得到表征。在选择和使用此剂量与细胞毒试剂结合治疗的情况下，该剂量对这些各种模型均呈现最佳抗肿瘤活性。

在以下的所有实施例中，不论模型是什么(乳腺癌 HS-MXT 或淋巴瘤 P 388)，对照条件是一组 9 只小鼠，连续 5 周并以每周 5 次(周一、周二、周三、周四及周五)的频率给药 0.2ml 含用来溶解所用的不同式(I)化合物的溶剂的生理盐水。

在这些实验中检测下列参数：

i) — 小鼠的存活率

此存活率以 T/C 之比的形式计算：

$$T = \frac{\text{被治疗组中位数小鼠存活天数} + [(\text{被治疗的中位数小鼠} - \text{先于被治疗中位数小鼠死亡的小鼠数目}) / (\text{在被治疗中位数小鼠死亡之日小鼠死亡数目})]}{1}$$

$$C = \frac{\text{对照组中位数小鼠存活天数} + [(\text{被治疗的中位数小鼠} - \text{先于被治疗中位数小鼠死亡的小鼠数目}) / (\text{中位数对照小鼠死亡之日小鼠死亡数目})]}{1}$$

此比例表示被治疗组中中位数小鼠平均存活时间与对照组小鼠中位数小鼠平均存活时间的比。因此，当指数 T/C 超过 130% 时，化合物引起动物存活率显著($P < 0.05$)增加。相反，当此 T/C 值小于 70% 时，其具有毒性作用。

ii) — 肿瘤生长 通过每周两次检查移植 HS-MXT 或 P 388 肿瘤的表面区域(周一和周五)确定肿瘤生长。此表面区域通过将肿瘤的两个最大垂直轴数值的乘积计算。用游标卡尺检查这些轴的数值。

4.1. 小鼠乳腺癌(HS-MXT)

移植给 4 至 6 周龄的 B6D2F1/Jico 小鼠的激素敏感的 MXT(HS-MXT)小鼠乳腺癌模型得自乳腺的输乳管(Watson C.等, Cancer Res. 1977; 37: 3344-48)。

作为实例给出单独地或与细胞毒试剂组合使用金雀异黄素获得的实验结果。

治疗 1

单独给药金雀异黄素。在移植后第 7 天(D₇)连续 4 周以每周注射 5 次(周一、周二、周三、周四和周五)的频率并以 20mg/kg 的剂量第一次注射该产物。

治疗 2

单独给药环磷酰胺(CPA)。在移植后第 14 天(D₁₄)连续 3 周以每周 3 次(周一、周三和周五)的频率并以 10mg/kg 的剂量进行该产物的第一次注射。

治疗 3

单独给药长春新碱(VCR)。在移植后第 14 天(D₁₄)连续 3 周以每周 3 次(周一、周三和周五)的频率并以 0.63mg/kg 的剂量进行该产物的第一次注射。

治疗 4

单独给药依托泊苷(ETO)。在移植后第 14 天(D₁₄)连续 3 周以每周 3 次(周一、周三和周五)的频率并以 10mg/kg 的剂量进行该产物的第一次注射。

治疗 5

金雀异黄素和环磷酰胺共同给药。在此情况下,在移植后第 7 天(D₇)连续 4 周以每周注射 5 次(周一、周二、周三、周四和周五)的频率并以 20mg/kg 的剂量进行金雀异黄素的第一次注射,而在移植后第 14 天(D₁₄)连续 3 周以每周 3 次(周一、周三和周五)的频率并以 10mg/kg 的剂量进行环磷酰胺的第一次注射。

治疗 6

金雀异黄素和长春新碱共同给药。在此情况下,在移植后第 7 天(D₇)连续 4 周以每周注射 5 次(周一、周二、周三、周四和周五)的频率并以 20mg/kg 的剂量进行金雀异黄素的第一次注射,而在移植后第 14 天(D₁₄)连续 3 周以每周 3 次(周一、周三和周五)的频率并以 0.63mg/kg 的剂量进行长春新碱的第一次注射。

治疗 7

金雀异黄素和依托泊苷共同给药。在此情况下,在移植后第 7 天

(D₇)连续 4 周以每周注射 5 次(周一、周二、周三、周四和周五)的频率并以 20mg/kg 的剂量进行金雀异黄素的第一次注射,而在移植后第 14 天(D₁₄)连续 3 周以每周 3 次(周一、周三和周五)的频率并以 10mg/kg 的剂量进行依托泊苷的第一次注射。

由金雀异黄素获得的存活时间的结果示于表 III:

表 III

治疗	T/C(以%表示)
1(金雀异黄素)	100
2(CPA)	107
3(VCR)	105
4(ETO)	116
5(金雀异黄素+CPA)	131
6(金雀异黄素+VCR)	135
7(金雀异黄素+ETO)	131

这些结果表明金雀异黄素与细胞毒试剂:环磷酰胺、长春新碱或依托泊苷共同给药,相对于对照组小鼠中中位数小鼠的平均存活时间而言,显著增加了各治疗组小鼠中中位数小鼠的平均存活时间。此外,用这些共同给药方式治疗的小鼠组中的中位数小鼠的平均存活时间的增加比单独使用金雀异黄素或这些细胞毒试剂治疗带来的明显地更长。

肿瘤生长的研究还揭示了下列结果。在下表 IV 中,在肿瘤移植后第 28 天,即第 15 次金雀异黄素给药后或不同细胞毒试剂的第 6 次单独或与金雀异黄素结合给药后,与对照条件比较,不同治疗 1、2、3、4、5、6 和 7 引起的 HS-MXT 肿瘤面积的降低(-)或增加(+)以百分率表示。在移植后第 28 天,89%对照动物(即 9 只动物中有 8 只)仍存活。

表 IV

治疗	肿瘤面积(以%表示)
1(金雀异黄素)	+2.6
2(CPA)	-25
3(VCR)	-32
4(ETO)	-22
5(金雀异黄素+CPA)	-20
6(金雀异黄素+VCR)	-45
7(金雀异黄素+ETO)	-41

这些结果表明, 金雀异黄素与细胞毒试剂: 长春新碱和依托泊苷的共同给药与单独使用金雀异黄素(没有相应的临床效果)或后两种细胞毒试剂相比以更大程度引起 HS-MXT 肿瘤生长显著减缓。

4.2. 淋巴瘤 P388:

在第 0 天(D₀), 将 P 388 肿瘤切片(得自实验室内维持的肿瘤库)给 4 至 6 周龄的 CDF1 小鼠皮下移植入右胁腹。为了使条件接近于临床实际, 我们等到移植后第 5 天(D₅)才开始治疗。其原因是, 这个时期后, 皮下 P 388 肿瘤可触摸到。

例如, 借助单独或者与长春新碱结合使用的金雀异黄素获得实验结果如下。

治疗 1

单独给药金雀异黄素。在移植后第 5 天(D₅)连续 5 周以每周注射 5 次(周一、周二、周三、周四和周五)的频率并以 40mg/kg 的剂量第一次注射该产物。

治疗 2

单独给药长春新碱(VCR)。在移植后第 5 天(D₅)连续 3 周以每周 3 次(周一、周三和周五)的频率并以 0.63mg/kg 的剂量进行该产物的第一次注射。

治疗 3

共同给药金雀异黄素和长春新碱。在此情况下，在移植后第5天(D₅)连续5周以每周注射5次(周一、周二、周三、周四和周五)的频率并以40mg/kg的剂量第一次注射金雀异黄素，在移植后第5天(D₅)连续3周以每周3次(周一、周三和周五)的频率并以0.63mg/kg的剂量进行长春新碱的第一次注射。

上述治疗1、2和3获得的小鼠存活时间的结果示于表V：

表 V

治疗	T/C(以%表示)
1(金雀异黄素)	125
2(VCR)	122
3(金雀异黄素+VCR)	169

这些结果表明金雀异黄素与长春新碱共同给药，相对于对照组小鼠中中位数小鼠的平均存活时间而言，非常显著地增加了各治疗组小鼠中中位数小鼠的平均存活时间。此外，共同给药治疗组小鼠中的中位数小鼠平均存活时间非常明显地长于单独使用金雀异黄素或长春新碱治疗的各组小鼠中的中位数小鼠的平均存活时间。

借助细胞毒试剂进行的在单一或综合化疗方案中使用式I化合物的方式实例如下。

A. 实体瘤

1/ 肺癌

1.1. 非小细胞肿瘤(晚期):

— 对于推荐的方案(T. Le Chevalier 等, J. Clin. Oncol. 1994; 12: 360-367), 添加金雀异黄素或另一种异黄酮类的静脉输液:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天 或 5-50mg/kg/天输 液 1 小时	静脉注射	D ₁ 、D ₈ 、D ₁₅ 、 D ₂₂ 、D ₂₉ 和 D ₃₆
navelbine	30mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ 、D ₈ 、D ₁₅ 、 D ₂₂ 、D ₂₉ 和 D ₃₆
顺铂	120mg/m ²	静脉注射	D ₁ 和 D ₂₉

此疗程重复 8 次。

1.2. 小细胞肿瘤(晚期):

— 对于推荐的方案 CAV 或 VAC(B.J. Roth 等, J. Clin. Oncol. 1992; 10: 282-291), 增加异黄酮类输液:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁
环磷酰胺	1000mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
阿霉素	40 至 50mg/m ² 快速 浓注	静脉注射	D ₁
长春新碱	1 至 1.4mg/m ² 快速浓 注(最大 2mg)	静脉注射	D ₁

此疗程每 21 天重复 6 次。

— 对于推荐的 Pt-E 方案(B.J. Roth 等, J. Clin. Oncol. 1992; 10: 282-291), 增加金雀异黄素输液:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5- 50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
顺铂	20mg/m ² /天输液 20 至 60 分钟	静脉注射	D ₁ -D ₅
依托泊苷	80mg/m ² /天输液 60 分 钟	静脉注射	D ₁ -D ₅

每隔 21 天重复每个循环且每个疗程包括 6 个循环。

1.3. 非小细胞支气管局部晚期或转移癌:

单一化疗:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5- 50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ 、D ₈ 、D ₁₅ , 然 后 1 周/休息

吉西他滨	1000mg/m ² /天输液 0.5 小时	静脉注射	D ₁ 、D ₈ 、D ₁₅ , 然后 1 周/休息
------	-----------------------------------	------	---

此疗程可以包括此 4 周循环的重复。

吉西他滨/顺铂结合:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ 、D ₈ -D ₁₅
吉西他滨	1000mg/m ² /天输液 0.5 小时	静脉注射	D ₁ 、D ₈ 、D ₁₅
顺铂	20mg/m ² /天输液 20-60 分钟	静脉注射	D ₁

此疗程包括每隔 21 天重复此循环。

2/ 乳腺癌

— 作为手术后乳腺癌的辅助治疗的 CMF 方案(G. Bonnadonna 等, N. Engl. J. Med.; 1976; 294: 405-410):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₁₄
环磷酰胺	100 mg/m ² /天	口服	D ₁ -D ₁₄
甲氧蝶呤	40mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁ 和 D ₈
5-FU	600mg/m ²	静脉注射	D ₁ 和 D ₈

每隔 28 天重复每个循环, 且此疗程包括 6 个循环。

— AC 方案(B. Fisher 等, J. Clin. Oncol.; 1990; 8: 1483-1496), 作为辅助性治疗:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁
阿霉素	60mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
环磷酰胺	600mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁

每隔 21 天重复每个循环, 且此疗程包括 4 个循环。

— 转移的乳腺癌:

— 在 FAC 方案(A.U. Buzdar 等, Cancer 1981; 47: 2537-2542)及其各种改变形式, 按照下列(非限制性)方案增加异黄酮类的输液:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天 或 5-50mg/kg/天输 液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ 和 D ₈ -D ₁₂ 或 D ₁ -D ₅
5-FU	500mg/m ² /天快速 浓注	静脉注射	D ₁ 和 D ₈ 或 D ₁ - D ₂
阿霉素	50mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁ 或 D ₁ 和 D ₂
环磷酰胺	500mg/m ²	快速浓注静脉注射 或口服	D ₁ D ₁

每隔 3 周重复每个循环直到诊断该疾病出现新的进展为止。

— CAF 方案(G. Falkson 等, Cancer 1985; 56: 219-224):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5- 50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₁₄
环磷酰胺	100mg/m ² /天	口服	D ₁ -D ₁₄
阿霉素	30mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁ 和 D ₈
5-FU	500mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁ 和 D ₈

每隔 28 天重复每个循环直到诊断该疾病出现新的进展为止。

— CMF 方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5- 50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ 和 D ₈ -D ₁₂
环磷酰胺	600mg/m ² /天快速浓注	静脉注射	D ₁ 和 D ₈
甲氨喋呤	40mg/m ² /天快速浓注	静脉注射	D ₁ 和 D ₈
5-FU	600mg/m ² /天快速浓注	静脉注射	D ₁ 和 D ₈

每隔 3 至 5 周重复此循环, 且每个疗程包括 6 个循环。

— CMF-VP 方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂ , D ₁₅ -D ₁₉ , D ₂₂ -D ₂₆
环磷酰胺	2 至 2.5mg/kg/天	口服	每日
甲氨喋呤	25 至 50mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂
5-FU	300 至 500 mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂
长春新碱	0.6 至 1.2 mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂
泼尼松	30 mg/m ² /天	口服	由 D ₁ 至 D ₁₀

每隔 4 周重复此疗程。

— FEC 方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ 和 D ₈ -D ₁₂
5-FU	600mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ 和 D ₈
表柔比星	50mg/m ²	静脉注射	D ₁
环磷酰胺	600mg/m ²	静脉注射	D ₁

每隔 3 周重复此疗程。

— 在 MMC-VBC 方案(C. Brambilla 等, Tumori, 1989; 75: 141-144)中:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ 和 D ₁₅ -D ₁₉
丝裂霉素 C	10mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
长春碱	50mg/m ² /天快速浓注	静脉注射	D ₁ 和 D ₁₅

每隔 28 天重复此疗程直到诊断此疾病出现进展为止。

— 在 NFL 方案(S.E. Jones 等, J. Clin. Oncol. 1991; 9: 1736-1739)中:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天 或 5-50mg/kg/天输 液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
米托蒽醌	10mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
5-FU	1000mg/m ² 输液 24 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃
甲酰四氢叶酸	100mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁

此疗程包括两个循环，间隔为 21 天，然后需要进行评价。

当使用紫杉化合物时，也可以结合异黄酮类的输液来治疗转移的乳腺癌，例如：

— 在可能对蒽环类具有抗药性的伴有转移的形式的治疗中采用 paclitaxel(F.A. Holmes 等, J. Natl Cancer Inst. 1991; 83: 1797-1805):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² / 天或 5-50mg/kg/ 天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
paclitaxel	175mg/m ² 输液 3 至 24 小时	静脉注射	D ₁

每隔 21 天重复此循环直到诊断此疾病出现新进展为止。

— 局部晚期或转移性乳腺癌，在细胞毒性化疗(包括蒽环类)后产生抗药性或复发或在辅助治疗期间复发，用 docetaxel:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² / 天或 5-50mg/kg/ 天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
docetaxel	100mg/m ² 或 60- 100mg/m ² 输液 1 小时(或 24 小时)	静脉注射	D ₁

每隔 21 天重复此循环, 每疗程包括 2 个循环或直到该疾病出现进展为止。

— 在强化剂量方案中, 结合自身骨髓细胞和外周血干细胞移植, 在初期治疗的巩固阶段, 例如:

— CPB 方案(W.P. Peters 等, J. Clin. Oncol. 1993; 11: 132-1143), 其中在 D_{-1} 、 D_0 和 D_1 天进行干细胞静脉内输注:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D_{-6} - D_{-1}
环磷酰胺	1875mg/m ² 输液 1 小时	静脉注射	D_{-6} - D_{-4}
顺铂	55mg/m ² /天连续输液 24 小时	静脉注射	D_{-6} - D_{-4}
卡莫司汀(BCNU)	600mg/m ² /天输液 2 小时	静脉注射	D_{-3}

— CTCb 方案(K. Antman 等, J. Clin. Oncol. 1992; 10: 102-110), 其中在 D_0 天进行干细胞的静脉内输注:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D_{-7} - D_{-1}
环磷酰胺	1500mg/m ² 连续输液 24 小时(4 个剂量)	静脉注射	D_{-7} - D_{-3}
噻替派	125mg/m ² 连续输液 24 小时(4 个剂量)	静脉注射	D_{-7} - D_{-3}
卡铂	200mg/m ² 连续输液 24 小时(4 个剂量)	静脉注射	D_{-7} - D_{-3}

— CTM 方案(L.E. Damon 等, J. Clin. Oncol. 1989; 7: 560-571 和

I.C. Henderson 等, J. Cellular Biochem. 1994 (Suppl 18B): 95), 其中在 D_0 天进行造血干细胞的静脉内输注:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	$D_{-6}-D_{-1}$
环磷酰胺	1500mg/m ² /天输液 1 小时	静脉注射	$D_{-6}-D_{-3}$
塞替派	150mg/m ² /天输液 2 小时	静脉注射	$D_{-6}-D_{-3}$
米托蒽醌	10-15mg/m ² 输液 1 小时	静脉注射	$D_{-6}-D_{-3}$

3/ 妇科癌症

3.1. 卵巢癌:

— 治疗卵巢肿瘤, 特别是转移的:

i) PAC 方案(G.A. Omura 等, J. Clin. Oncol. 1989; 7: 457-465): 按照下列方案进行异黄酮类的输液:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D_1-D_5
顺铂	50mg/m ² (或 40-90mg/m ²) 输液 1 至 2 小时	静脉注射	D_1
阿霉素	50mg/m ² 快速浓注(或 30 至 50mg/m ²)	静脉注射	D_1
环磷酰胺	1000mg/m ² 输液 1 至 2 小时(或 200 至 600mg/m ²)	静脉注射	D_1

每隔 21 至 28 天重复此循环, 且此疗程包括 8 个循环。

ii) 六甲蜜胺方案, 按照 A. Marietta 等(Gynecol. Oncol. 1990; 36: 93-96):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂
六甲蜜胺	200mg/m ² /天, 分为 4 个剂量	口服	D ₁ -D ₁₅

此疗程包括两个循环, 间隔为 28 天。

iii) Paclitaxel 方案: 可以向 W.P. McGuire 等(Ann. Intern. Med. 1989; 111: 273-279)描述的 paclitaxel 方案中加入异黄酮类:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃
paclitaxel	135mg/m ² 输液 3 小时或 24 小时	静脉注射	D ₁

此疗程包括两个这样的循环, 间隔为 28 天(最后进行评价)。

— 治疗转移性且顽固性的卵巢肿瘤, 可以向基于托泊替堪的二次方案中添加异黄酮类:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
托泊替堪	1.5mg/m ² /天输液 0.5 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅

按照 A.P. Kudelka 等(J. Clin. Oncol. 1996; 14: 1552-1557), 此疗程包括两个循环, 间隔为 21 天(最后进行评价)。

3.2 滋养层肿瘤:

— 对于发病危险性低的患者, 可以用异黄酮类结合 H. Takamizawa 等(Semin. Surg. Oncol. 1987; 3: 36-44)描述的方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
甲氨喋呤(MTX)	20mg/天	肌肉注射	D ₁ -D ₅
放线菌素(DACT)	0.5mg/天快速浓注	静脉注射	D ₁ -D ₅

(MTX-DATC 方案).

3.3 子宫癌:

— 按照如下方案异黄酮类还可以与 CAV(或 VAC)方案结合:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃
环磷酰胺	750-1200mg/m ² 输液	静脉注射	D ₁
阿霉素	45-50mg/m ² 输液	静脉注射	D ₁
长春新碱	1.4mg/m ²	静脉注射	D ₁

此疗程包括每隔 21 天重复此循环。

— 在 FAP 方案中:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
5-氟尿嘧啶(5-FU)	600mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ , D ₈
阿霉素	30mg/m ²	静脉注射	D ₁
顺铂	75mg/m ²	静脉注射	D ₁

此疗程包括每隔 21 或 28 天重复此循环。

4/ 睾丸癌和前列腺癌

— 异黄酮类还可以与睾丸癌方案结合:

BEP 方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天 或 5-50mg/kg/天输 液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
博来霉素	30mg/m ² 输液	静脉注射	D ₁
依托泊苷	100mg/m ² /天输液	静脉注射	D ₁ -D ₅
顺铂	20mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ -D ₅

此疗程包括 3 个循环，频率为每 21 天 1 循环。

5/ 膀胱癌

— 异黄酮类也可以与 CISCA2(也称为 PAC)方案结合:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天 或 5-50mg/kg/天输 液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
顺铂	50mg/m ²	静脉注射	D ₁
环磷酰胺	60mg/m ² 输液	静脉注射	D ₁
阿霉素	75mg/m ² 输液	静脉注射	D ₁

此循环每隔 3 周重复。

— MVAC 方案(按照 C.N. Sternberg 等, J. Urol. 1988; 139: 461-469):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天 或 5-50mg/kg/天输 液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃ , D ₁₅ -D ₁₈ , D ₂₂ - D ₂₅
甲氨喋呤	30mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₁₅ , D ₂₂
长春新碱	3mg/m ²	静脉注射	D ₂ 或 D ₂ , D ₁₅ , D ₂₂
阿霉素	30mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₂
顺铂	70-100mg/m ² 输液 1 小时	静脉注射	D ₁ 或 D ₂

每隔 4 至 5 周重复此循环，最少 2 个循环。

6/ 鼻咽肿瘤/头颈癌

— 异黄酮类可以与用于这些癌症治疗的综合化疗方案结合：

6.1 鼻咽癌：

— ABVD 方案：

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃ , D ₈ -D ₁₀ 或 D ₁₅ -D ₁₇
阿霉素	30mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ 和 D ₈ 或 D ₁₅
博来霉素	10mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ 和 D ₈ 或 D ₁₅
长春碱	6mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ 和 D ₈ 或 D ₁₅
达卡巴嗪	200mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ 和 D ₈ 或 D ₁₅

此疗程包括 1 至 6 个循环，重复频率为每 4 周 1 循环。

6.2 转移的头颈癌：

— 在 Pt-FU 方案(例如，对于咽癌)中：按照 DVAL 研究组(New Engl. J. M. 1991; 324: 1685-1690)的方法：

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
顺铂	100mg/m ² 输液 1 小时	静脉注射	D ₁
5-氟尿嘧啶(5-FU)	1000mg/m ² /天连续输液	静脉注射	D ₁ -D ₅

此疗程包括 2 个循环，频率为每 3 周 1 个循环。

7/ 软组织肉瘤

— 将异黄酮类引入方案如 CYVADIC 方案中：

— 按照 H.M. Pinedo 等(Cancer 1984; 53: 1825)：

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₀ 或 D ₁₅ -D ₁₇
环磷酰胺(Cy)	500mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₂
长春新碱(V)	1.5mg/m ² /天快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₈ , D ₁₅
阿霉素(A)	50mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₂
达卡巴嗪(DIC)	250mg/m ² /天输液 15 分钟	静脉注射	D ₁ -D ₅

此疗程包括每 4 周重复此循环, 先进行 2 个循环。

8/ 转移的耐激素前列腺癌

— VBL-雌莫司汀方案, 按照 G.R. Hudis 等(J. Clin. Oncol. 1992;
10: 1754-1761):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² / 天或 5-50mg/kg/ 天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃ , D ₈ -D ₁₀ , D ₁₅ -D ₁₇ , D ₂₂ -D ₂₄ , D ₂₉ -D ₃₁ , D ₃₆ -D ₃₈
长春碱	4mg/m ² /天快速 浓注	静脉注射	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂ , D ₂₉ , D ₃₆
雌莫司汀	200mg/m ² , 1 日 3 次(600 mg/m ² /天)	口服	六周内每天

此治疗循环持续 6 周, 随之是 2 周的间隔期。

9/ 胚细胞癌

i) 对于预后有利的肿瘤:

— Pt-E 方案, 按照 G.J. Bosl 等(J. Clin. Oncol. 1988; 6: 1231-
1238):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
顺铂(Pt)	20mg/m ² /天输液 20 至 60 分钟	静脉注射	D ₁ -D ₅
依托泊苷(E)	100mg/m ² /天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅

此疗程包括 4 个循环，频率为每 21 或 28 天 1 个循环。

ii) 对于转移的肿瘤

— PEB 方案，按照 S. D. Williams 等(N. Eng. J. Med. 1987; 316: 1435-1440):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃ , D ₉ -D ₁₁ , D ₁₆ -D ₁₈
顺铂(P)	20mg/m ² /天输液 20 至 60 分钟	静脉注射	D ₁ -D ₅
依托泊苷(E)	100mg/m ² /天输液 1 小时	静脉注射	D ₂ , D ₉ , D ₁₆
博来霉素(B)	30U(或 mg)/天快速浓注	静脉注射	D ₁ -D ₅

此疗程包括 4 个循环，频率为每 21 天一个循环。

10/ 肾癌

— 转移的肾癌：异黄酮类可以引入到 M.J. Wilkinson 等(Cancer 1993; 71: 3601-3604)描述的方案中：

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₅
氟尿苷	0.075mg/kg/天连续输液	静脉注射	D ₁ -D ₁₄

此疗程包括 2 个循环, 间隔为 28 天。

—— 肾胚细胞瘤: 将异黄酮类引入 DAVE 方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃ , D ₈ -D ₁₀
放线菌素 D	0.6mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ , D ₈
阿霉素	30mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ , D ₈
环磷酰胺	200mg/m ² /天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ , D ₈

每 3 至 4 周一个循环。

11/ 消化道癌症

11.1 食道癌

—— 可以将异黄酮类引入 FAP 方案, 按照:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃ , D ₈ -D ₁₀
5-氟尿嘧啶(5-FU)	600mg/m ²	静脉注射	D ₁ , D ₈
阿霉素	30mg/m ²	静脉注射	D ₁
顺铂	75mg/m ²	静脉注射	D ₁

每隔 3 至 4 周重复此循环。

11.2 胃癌

— 在晚期和/或转移的胃癌中:

— EAP 方案(按照 P. Preusser 等, J. Clin. Oncol. 1989; 7:1310):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₀
依托泊苷	120mg/m ² /天输液 1 小时	静脉注射	D ₃ , D ₄ , D ₅ 或 D ₄ -D ₆
阿霉素	20mg/m ² /天快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₇
顺铂	40mg/m ² /天输液 1 小时	静脉注射	D ₂ , D ₈

每 28 天 1 个循环。

— FAMtx 方案: 按照 J. A. Wils 等(J. Clin. Oncol. 1991; 89: 827):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃
氟尿嘧啶(5-FU) (F)	甲氧喋呤给药 1 小时后, 1500mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
阿霉素(A)	30mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁₅
甲氧喋呤(Mtx)	1500mg/m ² 输液 30 分钟	静脉注射	D ₁

此疗程先包括两个循环, 间隔期为 28 天。

— 在某些患者体内, 此方案或其变化形式(用表柔比星代替阿霉素)可以按照下列方式使用:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃
氟尿嘧啶(5-FU)	1500mg/m ²	静脉注射	D ₁
阿霉素(A)或 表柔比星(E)	30mg/m ² 快速浓注 60mg/m ² 快速浓注	静脉注射 静脉注射	D ₁ =FAMTx D ₁ =FEMTx
甲氧喋呤(在 5-FU 前输液)	1500mg/m ²	静脉注射	D ₁
甲酰四氢叶酸	15mg/m ² /天	口服	D ₂ -D ₄

12/ 结直肠癌

— 异黄酮类可以引入结直肠癌的 FU-左旋咪唑辅助治疗方案(按照 C.G. Moertel 等, N. Eng. J. Med. 1990; 322: 352):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₂₉ -D ₃₁
5-氟尿嘧啶	450mg/m ² /天快速浓 注	静脉注射	D ₁ -D ₅
5-氟尿嘧啶	450mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₂₉
左旋咪唑	50mg, 每日三次	口服	3 天/周, 隔周

诱发期 D₁-D₅后, 52 周内每周重复用 5-FU 快速浓注治疗; 在 5-FU 快速浓注的当天, 接着在随后的 2 天, 以相同的频率重复异黄酮类治疗。

— 为了治疗对于 5-尿嘧啶(5-FU)治疗具有抗性并发生转移的结直肠癌:

— 按照 M.L. Rothenberg 等(J. Clin. Oncol. 1996; 14: 1128-1135):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² / 天或 5-50mg/kg/ 天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃ , D ₈ -D ₁₀ , D ₁₅ -D ₁₇ , D ₂₂ -D ₂₄
伊立替康	125mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂

此疗程包括两个循环, 间隔期为 42 天。

13/ 卡波济氏肉瘤

— 异黄酮类可以与使用配制为脂质体形式的蒽环类的两种方案结合:

i) P.S. Gill 等(J. Clin. Oncol. 1995; 13: 996-1003)和 C.A. Presant 等(Lancet 1993; 341: 1242-1243)描述的方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃ 和 D ₁₅ -D ₁₇
柔红霉素脂质体	20mg/m ² /天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ , D ₁₅

在评价效果前, 此疗程包括以 28 天为间隔重复的两个循环。

ii) M. Harrison 等(J. Clin. Oncol. 1995; 13: 914-920)的方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃
阿霉素脂质体	20mg/m ² 输液 30 分钟	静脉注射	D ₁

在评价效果前, 此疗程包括以 28 天为间隔重复的两个循环。

14/ 转移性黑素瘤

— 异黄酮类还可以参加治疗转移性恶性黑素瘤的结合方案中:

—DTIC/TAM方案: 按照 G. Cocconi 等(N. Eng. J. Med. 1992; 327: 516), 此疗程包括重复的 4 个循环, 频率为每 21 天 1 循环, 按照如下方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
达卡巴嗪(DTIC)	250mg/m ² /天输液[如果中央导管, 15 至 30 分钟]或[如果外周输液 250ml 则 30 分钟]	静脉注射	D ₁ -D ₅
他莫昔芬(TAM)	20mg/m ² /天	口服	D ₁ -D ₅

此疗程包括 4 个循环, 频率为每 21 天 1 个循环。

15/ 神经内分泌肿瘤

— 异黄酮类可以与 C. G. Moertel 等(Cancer 1991; 68: 227)描述的方案结合:

— Pt-F 方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃
依托泊苷	130mg/m ² /天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃
顺铂	45mg/m ² /天输液 1 小时	静脉注射	D ₂ , D ₃

此疗程包括每 28 天重复的两个循环。

16/ 胰腺癌

— 晚期胰腺腺瘤: 异黄酮类可以与吉西他滨治疗结合, 按照 M. Moore 等(Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1995; 14: 473)的方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃ , D ₈ -D ₁₀ , D ₁₅ , D ₂₂ , D ₂₉ , D ₃₆ , D ₄₃ , D ₅₇
吉西他滨	100mg/m ² 输液 0.5 小时	静脉注射	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂ , D ₂₉ , D ₃₆ , D ₄₃ , D ₅₇ , 接着每周一次连续 3 周, 接着停止 1 周, 并进行评价

B. 血液肿瘤

1/ 急性成人白血病

1.1. 急性成淋巴细胞性白血病

1.1.1. Linker 方案

异黄酮类可以添加到 Linker 方案, 即诱导化疗和巩固化疗中(见 C. A. Linker 等, Blood 1987; 69: 1242-1248 和 C. A. Linker 等, Blood 1991; 78: 2814-2822), 按照如下方案:

i) 诱导化疗:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂ , D ₁₅ -D ₁₉
柔红霉素	每隔 24 小时快速浓注 50mg/m ² (在 50 岁以上的患者体内 30mg/m ²)	静脉注射	D ₁ , D ₂ , D ₃
长春新碱	2mg 快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂
泼尼松	60mg/m ² /天	口服	D ₁ -D ₂₈
L-天冬酰胺酶	6000U/m ²	肌肉注射	D ₁₇ -D ₂₈

ii) 巩固化疗(方案 A):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂
柔红霉素	每隔 24 小时快速浓注 50mg/m ²	静脉注射	D ₁ , D ₂
长春新碱	2mg 快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₈
泼尼松	60mg/m ² /天, 分为 3 个剂量	口服	D ₁ -D ₁₄
L-天冬酰胺酶	12000U/m ²	肌肉注射	D ₂ , D ₄ , D ₇ , D ₉ 和 D ₁₄

巩固化疗 A 包括 4 个连续的循环, 如上所述=循环 1,3,5 和 7.

iii) 巩固化疗(方案 B 和 C):

此方案描述如下, 相应于巩固循环 2、4、6 和 8(方案 B)及 9(方案 C), 由 C.A. Linker 等描述:

方案 B:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂
Ara-C	300mg/m ² 输液 2 小时	静脉注射	D ₁ , D ₄ , D ₈ , D ₁₁
替尼泊苷	165mg/m ² 输液 2 小时 (4 个循环)	静脉注射	D ₁ , D ₄ , D ₈ , D ₁₁

方案 C:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
甲氧喋呤	690mg/m ² 连续输液 42 小时	静脉注射	D ₁ -D ₂
甲酰四氢叶酸	15mg/m ² 每 6 小时	口服	D ₂ -D ₅

1.1.2. Hoelzer 方案

所要求保护的产物可以加到此综合化疗方案的细胞毒试剂中(D. Hoelzer 等, Blood 1984, 64: 38-47; D. Hoelzer 等, Blood 1988; 71: 123-131), 按照如下方案:

i) 诱导化疗/阶段 1:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天 或 5-50mg/kg/天输 液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂ , D ₁₅ -D ₁₉
柔红霉素	25mg/m ²	静脉注射	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂
长春新碱	1.5mg/m ² (最大 2mg)	静脉注射	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂
泼尼松	60mg/m ²	口服	D ₁ -D ₂₈
L-天冬酰胺酶	5000U/m ² (最大 2mg)	肌肉注射	D ₁ -D ₁₄

ii) 诱导化疗/阶段 2:

诱导化疗的阶段 2 可以如下进行:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5- 50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₂₉ -D ₃₃ , D ₃₆ -D ₄₀ , D ₄₃ -D ₄₇
环磷酰胺	650mg/m ² (最大 1000mg)	静脉注射	D ₂₉ , D ₄₃ , D ₅₇
阿糖胞苷	75mg/m ² /天输液 1 小时	静脉注射	D ₃₁ -D ₃₄ , D ₃₈ -D ₄₁ , D ₄₅ -D ₄₈ , D ₅₂ -D ₅₅
巯基嘌呤	60mg/m ²	口服	D ₂₉ -D ₅₇
甲氨喋呤	10mg/m ² /天(最大 15mg)	静脉注射	D ₃₁ , D ₃₈ , D ₄₅ , D ₅₂

iii) 再诱导化疗/阶段 1:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5- 50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂ , D ₁₅ -D ₁₉ , D ₂₂ -D ₂₆
阿霉素	25mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂
地塞米松	10mg/m ² /天	口服	D ₁ -D ₂₈
长春新碱	1.5mg/m ² /天(最大 2mg)	口服	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ 和 D ₂₂

iv) 再诱导化疗/阶段 2:

诱导化疗的阶段 2 可以如下进行:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₃₁ -D ₃₅ , D ₃₈ -D ₄₂
环磷酰胺	650mg/m ² (最大 1000mg)	静脉注射	D ₂₉
阿糖胞苷	75mg/m ²	静脉注射	D ₃₁ -D ₃₄ , D ₃₈ -D ₄₁
硫鸟嘌呤	60mg/m ²	口服	D ₂₉ -D ₄₂

1.2. 急性髓细胞性白血病:

1.2.1. 任何年龄的成人的治疗

按照如下方案, 异黄酮类可以加到以前由 R.O. Dilleman 等 (Blood, 1991; 78: 2520-2526), Z.A. Arlin 等 (Leukemia 1990; 4: 177-183) 和 P.H. Wiernik 等 (Blood 1992; 79: 313-319) 描述利用标准剂量阿糖胞苷实施的治疗过程中:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₁₂
阿糖胞苷	100-200mg/m ² /天连续输液	静脉注射	D ₁ -D ₇
柔红霉素	45mg/m ² /天快速浓注 (如果年龄不小于 60 岁 则 30mg/m ² /天)	静脉注射	D ₁ -D ₃ 或 D ₈ -D ₁₀
或米托蒽醌	12mg/m ² 每天快速浓注	静脉注射	D ₁ -D ₃
或伊达比星	13mg/m ² 每天快速浓注	静脉注射	D ₁ -D ₃

1.2.2. 年龄小于 60 岁的成人的治疗

i) 诱导化疗:

此诱导循环包括按照如下方案给药高剂量阿糖胞苷:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₁₀
Ara-C(阿糖胞苷)	2000mg/m ² /天每 12 小时输液 2 小时	静脉注射	D ₁ -D ₆
柔红霉素	60mg/m ² /天连续输液 24 小时	静脉注射	D ₄ -D ₆
或阿糖胞苷	3000mg/m ² /天每 12 小时输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₆
柔红霉素	45mg/m ² 每 24 小时快速浓注	静脉注射	D ₇ -D ₉

(为了降低中枢神经系统毒性,在肾功能不全的情况下调整阿糖胞苷剂量至肌酸酐廓清), 按照 L.E. Damon 等(Leukemia 1994; 8: 535-541), G.L. Phillips 等(Blood 1991; 77: 1492-1435)和 G. Smith 等(J. Clin. Oncol. 1997; 15: 833-839).

ii) 巩固化疗:

下述循环将重复 8 次, 频率为每 4 至 6 周 1 个循环(按照 R.J. Mayer 等, N. Engl J. Med. 1994; 331: 896-903):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
阿糖胞苷	3000mg/m ² 每隔 12 小时输液 3 小时(4 个循环)	静脉注射	D ₁ , D ₃ , D ₅
然后阿糖胞苷	每 12 小时 100mg/m ² /天	皮下注射	D ₁ -D ₅
柔红霉素	45mg/m ² 快速浓注(4 个循环)	静脉注射	D ₁

iii) 巩固化疗(用大剂量阿糖胞苷):

下述循环将重复两次, 并按照 G.L. Phillips 等(Blood 1991; 77: 1429-1435); S.N. Wolff 等(J. Clin. Oncol. 1989; 7: 1260-1267); R.J. Mayer 等(N. Engl J. Med. 1994; 331: 896-903)进行。

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₁₀
阿糖胞苷	3000mg/m ² 每 12 小时输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₆
柔红霉素	30-45mg/m ² /天快速浓注每天一次	静脉注射	D ₇ -D ₉

1.2.3. 60 岁以上成人的治疗

可以将要求保护的物质加到如下巩固化疗方案中:

i) 按照 R.O. Dillman 等(Blood 1991; 78: 2520-2526), Z.A. Arlin 等(Leukemia 1990; 4: 177-183), P.H. Wiernik 等(Blood 1992; 79: 313-319):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₆
阿糖胞苷	100-200mg/m ² 连续输液 24 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
柔红霉素	30-45mg/m ² /天快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₂
或米托蒽醌	12mg/m ² /天快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₂
或伊达比星	12mg/m ² /天快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₂

ii) 按照 R.J. Mayer 等(N. Engl. J. Med. 194; 331: 896-903):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₆
阿糖胞苷	100mg/m ² 连续输液 24 小时(4 个循环)	静脉注射	D ₁ -D ₅
阿糖胞苷	每 12 小时 100mg/m ²	皮下注射	D ₁ , D ₅
柔红霉素	45mg/m ² /天快速浓注 (4 个循环)	静脉注射	D ₁

iii) 按照 C.A. Linker 等(Blood 1993; 81: 311-318), N. Chao 等
(Blood 1993; 81: 319-323)和 A.M. Yeager 等(N. Eng. J. Med. 1986; 315:
145-147):

此方案包括自身骨髓移植(在 D₀ 天进行):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5- 50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₋₇ -D ₋₂
白消安	1mg/kg 每天四次(共 16 个 剂量)	口服	D ₋₇ -D ₋₄
依托泊苷	60mg/m ² /天输液 10 小时	静脉注射	D ₋₃

或

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5- 50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₋₉ -D ₋₁
白消安	1mg/kg 每天四次	口服	D ₋₉ -D ₋₆
环磷酰胺	50mg/m ² /天输液 1 小时	静脉注射	D ₋₅ -D ₋₂

iv) 在与 HLA 相合同种异体骨髓移植的情况下, 按照:

P. J. Tutscha 等, Blood 1987; 70: 1382-1388,

F. R. Applebaum 等, Ann. Int. Med. 1984; 101: 581-588:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₇ -D ₁
白消安	1mg/kg 每天四次(共 16 个剂量)	口服	D ₇ -D ₄
环磷酰胺	60mg/m ² /天输液 1 小时	静脉注射	D ₃ -D ₂

2/ 慢性成人白血病

2.1 慢性髓细胞性白血病

在成髓细胞期, 异黄酮类可以加到由 C. A. Koller 等(N. Engl. J. Med. 1986; 315: 1433-1438)描述的 HU-Mith 治疗中:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂ , D ₁₅ -D ₁₉ , D ₂₂ -D ₂₆
羟基脲	500mg/天	口服	每天
光神霉素	25μg/kg/天输液 2-4 小时	静脉注射	3 周内每天, 然后每周 3 次

2.2. 慢性淋巴细胞性白血病

2.2.1 FCG-CLL 方案

异黄酮类可以加入到 E. Kimby 等(Leuk. Lymphoma 1991; 5 (suppl.) 93-96)和 FCGCLL(Blood 1990; 75: 1422-1425)描述的“脉冲式苯丁酸氮芥”联合形式中:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂ , D ₁₅ -D ₂₂
苯丁酸氮芥 或苯丁酸氮芥 和泼尼松	0.1mg/kg/天 每 14 天 0.4mg/kg/天 75mg/天	口服 口服 口服	每天一次 D ₁ D ₁ -D ₃

2.2.2 氟达拉滨-CdA 方案

按照 H.G. Chun 等(J. Clin. Oncol. 1991; 9: 175-188), M.J. Keating 等(Blood 1989; 74: 19-25/J. Clin. Oncol. 1991; 9: 44-49)和 A. Saven 等(J. Clin. Oncol. 1995; 13: 570-574):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₈ (每月一次, 6 至 12 个循环)
氟达拉滨	25-30mg/m ² /天输液 30 分钟 [每 4 周 6 至 12 个循环]	静脉注射	D ₁ -D ₅
或克拉立平 (cladibrine)	0.09mg/kg/天连续输液[每 28 至 35 天 1 个循环, 1 至 9 个循环(中间值: 4 个循环)]	静脉注射	D ₁ -D ₇

3/ 淋巴增殖性疾病

3.1 何杰金氏病

异黄酮类可以加入到常规治疗何杰金氏淋巴瘤的多化疗方案中:

3.1.1 AVDB 方案

按照 G. Bonnadonna 等(Cancer Clin. Trials 1979; 2: 217-226)和 G.P. Canellos 等(N. Engl. J. Med. 1993; 327: 1478-1484):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃ , D ₁₅ -D ₁₈
阿霉素(A)	25mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₁₅
博来霉素(B)	10U/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₁₅
长春碱(V)	6mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₁₅
达卡巴嗪(D)	375mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₁₅

此疗程包括 6 至 8 个循环, 频率为每 28 天 1 个循环。

3.1.2 MOPP/ABVD 方案

按照 G. Bonnadonna 等(Ann. Intern. Med. 1986; 104: 739-746)和
G. P. Canellos 等(N. Engl. J. Med. 1993; 327: 1478-1484):

每 28 天 MOPP 方案应与 ABVD 方案交替进行(参见 3.1.1), 且此
疗程包括 6 个循环:

MOPP 方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² / 天或 5-50mg/kg/ 天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃ , D ₈ -D ₁₁ 和 D ₁₄ -D ₁₇
氮芥(M)	6mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₈
长春新碱(O)	1.4mg/m ² 快速浓 注(无最大值)	静脉注射	D ₁ , D ₈
丙卡巴肼(P)	100mg/m ² /天	口服	D ₁ -D ₁₄
泼尼松(P)	40mg/m ² /天	口服	D ₁ -D ₁₄

3.1.3 Stanford V 方案

按照 N.L. Bartlett 等(J. Clin. Oncol. 1995; 13: 1080-1088):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂ , D ₁₅ -D ₁₉ , D ₂₂ -D ₂₆
阿霉素	25mg/m ²	静脉注射	D ₁ , D ₁₅
长春碱	6mg/m ² 快速浓注(如果年龄不小于 50 岁则在循环 3 中 4mg/m ²)	静脉注射	D ₁ , D ₁₅
氮芥(M)	6mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
长春新碱	1.4mg/m ² 快速浓注(最大剂量: 2mg)[如果年龄不小于 50 岁则在循环 3 中 1mg/m ²]	静脉注射	D ₁ , D ₂₂
博来霉素	5U/m ²	静脉注射	D ₈ , D ₂₂
依托泊苷	60mg/m ²	口服	D ₁₅ , D ₁₆
泼尼松(P)	40mg/m ² /天	口服	每周一次(1-9周)

此疗程包括 3 个循环, 频率每 28 天 1 个循环。

3.1.4 EVA 方案

按照 G. P. Canellos 等(Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1991; 10: 273):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
依托泊苷(E)	100mg/m ² 输液 2 小时	口服	D ₁ , D ₂ , D ₃
长春碱(V)	6mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
阿霉素	50mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁

此疗程包括 6 个循环, 频率为每 28 天 1 个循环。

3.1.5 B-CAVe 方案

按照 W. G. Harker 等(Ann. Intern. Med. 1984; 101: 440-446):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃
博来霉素(B)	5U/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
罗氮芥(CCNU)	100mg/m ²	口服	D ₁
阿霉素	60mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
长春碱(Ve)	5mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁

此疗程包括 8 个循环，频率为每 28 天 1 个循环。

3.2. 非何杰金氏淋巴瘤

3.2.1. 恶化程度低的

i) — CVP 方案

— 按照 C.M. Bagley 等(Ann. Intern. Med. 1972; 76: 227-234)和 C.S. Portlock 等(Blood 1976; 47: 747-756):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
环磷酰胺(c)	300-400mg/m ² /天	口服	D ₁ , D ₅
长春新碱(V)	1.4mg/m ² 快速浓注(最大 2mg)	静脉注射	D ₁
泼尼松(P)	100mg/m ² /天	口服	D ₁ -D ₅

此循环每 21 天重复至最大反应为止。

ii) — I-COPA 方案

— 按照 R.V. Smalley 等(N. Eng. J. Med. 1992; 327: 1336-1341)

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
环磷酰胺(C)	600mg/m ² /天	静脉注射	D ₁
长春新碱(O)	1.2mg/m ² 快速浓注(最大 2mg)	静脉注射	D ₁
泼尼松(P)	100mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ -D ₅
阿霉素(A)	50mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
α干扰素(I)	6MU/m ²	肌肉注射	D ₂₂ -D ₂₆

此疗程包括 8 至 10 个循环，频率为每 28 天一个循环。

iii) — 氟达拉滨-CdA 方案

— 按照 P. Solol-Celigny 等(Blood 1994; 84 (Supp. 1): 383a), H. Hoeschster 等(Blood 1994; 84 (Supp. 1): 564a)和 A.C. Kay (J. Clin. Oncol. 1992; 10: 371-377)

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₇
氟达拉滨	25mg/m ² /天输液 0.5 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
或 氟达拉滨	20mg/m ² /天	静脉注射	D ₁ -D ₅
和 环磷酰胺	600-1000mg/m ² /天	静脉注射	D ₁
或 克拉屈滨	0.1mg/m ² /天输液 24 小时	静脉注射	D ₁ -D ₇

对于氟达拉滨，每个循环每隔 28 天重复，对于克拉屈滨，每隔 35 天重复每个循环。

3.2.2. 中度恶化的

i) — CHOP 或 CNOP 方案

— 按照 EM McKelvey 等(Cancer 1976; 38: 1484-1493), J. O. Armitage 等(J. Clin. Oncol. 1984; 2: 898-902), S. Paulovsky 等(Ann. Oncol. 1992; 3: 205-209)

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
环磷酰胺(C)	750mg/m ² /天	静脉注射	D ₁
阿霉素(H)	50mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
长春新碱(O)	1.4mg/m ² 快速浓注 (最大: 2mg)	静脉注射	D ₁
泼尼松(P)	100mg/m ² /天(每天一个 剂量)	口服	D ₁ -D ₅

对于 CHOP 方案

对于年龄超过 60 岁的患者, 米托蒽醌(N)可以用来代替(CNOP 方案)的阿霉素(剂量: 12mg/m², 以每循环的 D₁ 天静脉内快速浓注方式)。

CHOP 或 CNOP 方案的疗程包括 6 至 8 个循环, 频率为每 21 天 1 个循环。

ii) — MACOP-B 方案

— 按照 P. Klimo 等(Ann. Intern. Med. 1985; 102: 596-602)和 I.A. Cooper 等(J. Clin. Oncol. 1994; 12: 769-778)

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天 或 5-50mg/kg/天输 液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂ , D ₁₅ -D ₂₂ , D ₂₉ -D ₃₃ , D ₄₃ -D ₄₇ , D ₅₇ -D ₆₁ , D ₇₁ -D ₇₅
甲氧喋呤(M)	100mg/m ² 快速浓 注, 然后 300mg/m ² 输液 4 小时	静脉注射	D ₈ , D ₃₆ , D ₆₄
甲酰四氢叶酸	15mg 每日 4 次	口服	D ₉ , D ₃₇ , D ₆₅
阿霉素(A)	50mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₁₅ , D ₂₉ , D ₄₃ , D ₅₇ , D ₇₁
环磷酰胺(c)	350mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₅ , D ₂₉ , D ₄₃ , D ₅₇ , D ₇₁
长春新碱(O)	1.4mg/m ² 快速浓注 (最大: 2mg)	静脉注射	D ₈ , D ₂₂ , D ₃₆ , D ₅₀ , D ₆₄ , D ₇₈
泼尼松(P)	75mg/天	口服	12 周内每天
博来霉素(B)	10U/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₂₂ , D ₅₀ , D ₇₈

此治疗方案延续 12 周并相应于 1 个循环。

iii) — VACOP-B 方案

按照 J.M.Connors 等(Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1990, 9:254):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂ , D ₁₅ -D ₂₂ , D ₂₉ -D ₃₄ , D ₄₃ -D ₄₇ , D ₅₇ -D ₆₁ , D ₇₁ -D ₇₅
依托泊苷(V)	50mg/m ²	静脉注射	D ₁₅ , D ₄₃ , D ₇₁
依托泊苷	100mg/m ²	口服	D ₁₆ , D ₁₇ , D ₄₄ , D ₄₅ , D ₇₂ , D ₇₃
阿霉素(A)	50mg/m ² /天快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₁₅ , D ₂₉ , D ₄₃ , D ₅₇ , D ₇₁
环磷酰胺(c)	350mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₈ , D ₂₂ , D ₃₆ , D ₅₀ , D ₆₄ , D ₇₈
长春新碱(O)	1.2mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₈ , D ₂₂ , D ₃₆ , D ₅₀ , D ₆₄ , D ₇₈
泼尼松(P)	45mg/m ² /天	口服	1 周内每天 1 次, 此后 11 周内每天 4 次

每个循环持续 12 周。

iv) — m-BACOD/M-BACOD 方案

— 按照 M.A. Shipp 等(Ann. Int. Med. 1986; 140: 757-765)和 A.T. Skarin 等(J. Clin. Oncol. 1983; 1: 91-98)

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂ , D ₁₅ -D ₁₉
甲氧喋呤(m) 或 (M)	200mg/m ² 输液 4 小时 3000mg/m ² 输液 4 小时	静脉注射 静脉注射	D ₈ , D ₁₅ 或 D ₁₅
甲酰四氢叶酸	10mg/m ² 每天 4 次(共 6 个剂量)	口服	D ₉ , D ₁₆ 或 D ₁₆
博来霉素(B)	4U/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
阿霉素(A)	45mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
环磷酰胺(C)	600mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
长春新碱(O)	1mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
地塞米松(D)	6mg/m ² /天	口服	D ₃ -D ₅

此疗程包括 10 个循环, 频率为每 21 天 1 个循环。

v) — ProMACE/CytaBOM 方案

— 按照 D.L. Longo 等(J. Clin. Oncol. 1991; 9: 25-38):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂
环磷酰胺(C)	650mg/m ² 输液 0.5 小时	静脉注射	D ₁
阿霉素(A)	25mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
依托泊苷	120mg/m ² 输液 1 小时	静脉注射	D ₁
泼尼松(P)	60mg/天	口服	D ₁ -D ₁₄
阿糖胞苷	300mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₈
博来霉素(B)	5U/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₈
长春新碱(O)	1.4mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₈
甲氧喋呤	120mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₈
甲酰四氢叶酸	25mg/m ² 每天 4 次(共 4 个剂量)	口服	D ₉

此疗程包括 6 至 8 个循环，频率为每 14 天 1 个循环。

3.2.3. 低或中度恶化

i) — ESHAP 抢救方案

— 在复发或一线治疗失败的情况下，按照 W.S. Velasquez 等(J. Clin. Oncol. 1994; 12: 1169-1176)

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
依托泊苷(E)	40mg/m ² 输液 2 小时	静脉注射	D ₁ -D ₄
甲基泼尼松(S)	500mg/天输液 15 分钟	静脉注射	D ₁ , D ₄
阿糖胞苷(HA)	2000mg/m ² 输液 3 小时	静脉注射	D ₅
顺铂(P)	25mg/m ² /天快速浓注，连续输液 24 小时	静脉注射	D ₁ -D ₄

此疗程包括 6 个循环，频率为每 28 天 1 个循环。

ii) — MINE 抢救方案

— 在复发或一线治疗失败的情况下，按照 F. Cabanillas 等(Semin. Oncol. 1990; 17(Suppl. 10): 28-33)

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
异环磷酰胺(I)	1330mg/m ² 输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃
巯乙磺酸钠 (M)	1330mg/m ² 异环磷酰胺输液，在每一剂量异环磷酰胺给药后 4 和 8 小时，266mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁ -D ₃
米托蒽醌(M)	8mg/m ² 输液 15 分钟	静脉注射	D ₁
依托泊苷(E)	65mg/m ² /天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃

此循环每隔 21 天重复。

3.3. 非何杰金氏淋巴瘤: Burkitt 氏淋巴瘤, 小细胞淋巴瘤, 成淋巴细胞淋巴瘤

3.3.1. Magrath 方案

— 所要求保护的产物可以按照如下方案与 Magrath 方案结合:

i) — 循环 1

— 按照 I. T. Magrath 等(Blood 1984; 63: 1102-1111)

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂
阿糖胞苷	30mg/m ²	鞘内	D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₇
环磷酰胺	1200mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
甲氨喋呤	12.5mg/m ² (最大: 12.5mg)	鞘内	D ₁₀
甲氨喋呤	300mg/m ² /天输液 1 小时, 然后 60mg/m ² /小时输液 41 小时	静脉注射	D ₁₀ -D ₁₁
甲酰四氢叶酸	15mg/m ² 快速浓注, 每天 4 次(8 个连续剂量)	静脉注射	甲氨喋呤给药开始后 42 小时开始

ii) — 循环 2 至 15

— 按照 I.T. Magrath 等(1984, 同上).

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃ , D ₁₀ -D ₁₁
阿糖胞苷	45mg/m ²	鞘内	D ₁ 、D ₂ (循环 2 和 3), D ₁ (循环 4 和 6)
环磷酰胺(C)	1200mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
阿霉素	40mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
长春新碱	1.4mg/m ² 快速浓注(最大: 2mg)	静脉注射	D ₁
甲氨喋呤	12.5mg/m ² (最大: 12.5mg)	鞘内	D ₃ 、D ₁₀ (循环 2 和 3), D ₁₀ (循环 4,5,6)
甲氨喋呤	300mg/m ² 输液 1 小时, 然后 60mg/m ² 连续输液 41 小时	静脉注射	D ₁₀ 、D ₁₁ (循环 2 和 6), D ₁₄ 、D ₁₅ (循环 7-15)
甲酰四氢叶酸	15mg/m ² 快速浓注, 每天 4 次(8 个连续剂量)	静脉注射	甲氨喋呤给药开始后 42 小时开始

此疗程包括 14 个循环, 频率为每 28 天 1 个循环。

3.4 Waldenstrom 氏巨球蛋白血症

3.4.1 CVP 方案

按照 M.A. Dimopoulos 等(Blood 1994; 83: 1452-1459)和 C.S. Portlock 等(Blood 1976; 47: 747-756)描述的 CVP 方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
环磷酰胺(C)	300-400mg/m ² /天	口服	D ₁ -D ₅
长春新碱(V)	1.4mg/m ² /天快速浓注 (最大: 2mg)	静脉注射	D ₁
泼尼松(P)	100mg/m ² /天	口服	D ₁ -D ₅

此疗程无限期延长(每 21 天 1 个循环)。

3.4.2 氟达拉滨-CdA 方案

按照 H.M. Kantarjian 等(Blood 1990; 75: 1928-1931)和 M.A. Dinopoulous 等(Ann. Intern. Med. 1993; 118: 195-198):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² / 天或 5-50mg/kg/ 天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
氟达拉滨	25-30mg/m ² 输液 0.5 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅

或

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² / 天或 5-50mg/kg/ 天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₇
克拉屈滨	0.09mg/m ² /天连 续输液	静脉注射	D ₁ -D ₇

对于氟达拉滨, 此疗程包括 6 至 12 个循环, 间隔期为 28 天, 对于克拉屈滨, 此疗程包括 2 个循环, 间隔期也是 28 天。

3.5 多发性骨髓瘤

3.5.1 MP 方案

按照 R. Alexanian 等(JAMA 1969; 208: 1680-1685), A. Belch 等(Br. J. Cancer 1988; 57: 94-99)和 F. Mandelli 等(N. Engl. J. Med. 1990; 322: 1430-1434):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
美法仑(M)	0.25mg/kg/天	口服	D ₁ -D ₄
泼尼松(P)	100mg/天	口服	D ₁ -D ₄

或

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
美法仑(M)	9mg/m ² /天	口服	D ₁ -D ₄
泼尼松(P)	100mg/天	口服	D ₁ -D ₄

此疗程包括至少 12 个循环, 每 4 至 6 周 1 个循环。

3.5.2 VAD 方案

按照 B. Barlogie 等(N. Engl. J. Med. 1984: 310: 1353-1356):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
长春新碱(V)	0.4mg/天连续输液 24 小时	静脉注射	D ₁ -D ₄
阿霉素(A)	9mg/m ² /天连续输液 24 小时	静脉注射	D ₁ -D ₄
地塞米松(D)	40mg/天	静脉注射	D ₁ -D ₄ , D ₉ -D ₁₂ , D ₁₇ -D ₂₀

3.5.3 MP- α 干扰素方案

按照 O. Osterborg 等(Blood 1993; 81: 1428-1434):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
美法仑(M)	0.25mg/kg/天	口服	D ₁ -D ₄
泼尼松(P)	2mg/kg/天	口服	D ₁ -D ₄
α 干扰素	7 MU/m ² /天	皮下注射	D ₁ -D ₅ 和 D ₂₂ -D ₂₆

此疗程包括此循环的无限重复, 频率为每 42 天 1 个循环。

3.5.4 VCAP 或 VBAP 方案

按照 S.E. Salmon 等(J. Clin. Oncol. 1983; 1: 453-461):

VCAP 方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	200-2000mg/m ² /天或 5-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅
长春新碱(V)	1mg/m ² 快速浓注(最大: 1.5mg)	静脉注射	D ₁
阿霉素(A)	30mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁
泼尼松(P)	60mg/m ² /天	口服	D ₁ -D ₄
环磷酰胺(C)	125mg/m ²	口服	D ₁ -D ₄

VBAP 方案: 用卡莫司汀(BCNU)代替环磷酰胺, 其余相同:

	剂量	途径	天数
卡莫司汀	30mg/m ² 输液 1 小时	静脉注射	D ₁

C. 儿童患有的肿瘤-儿科肿瘤学

异黄酮类也可加入到儿科治疗的综合化疗方案中以便改善抗肿瘤效果，同时借助对克隆形成细胞的收集和调动与降低活性剂量的可能性降低副作用的严重程度。

1/ Ewing 氏肉瘤/原发性神经外胚层肿瘤

异黄酮类可以引入 VCR-Doxo-CY-Ifos-Mesna-E 方案(E.D. Berger 等, J. Clin. Oncol. 1990; 8: 1514-1524; W. H. Meyer 等, J. Clin. Oncol. 1992; 10: 1737-1742):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	100-200mg/m ² /天 或 2-50mg/kg/天 输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₁ , D ₁₅ -D ₁₈ , D ₂₂ -D ₂₇
长春新碱	2mg/m ² 快速浓注 (最大剂量: 2mg)	静脉注射	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₄₃
阿霉素	30mg/m ² /天输液 24 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃ , D ₄₃ -D ₄₅
环磷酰胺	2.2g/m ² 输液 0.5 小时	静脉注射	D ₁ , D ₄₃
异环磷酰胺	1800mg/m ² /天输 液 1 小时	静脉注射	D ₂₂ -D ₂₆ , D ₆₃ -D ₆₇
巯乙磺酸钠	360mg/m ² 输液 15 分钟, 频率为每 3 小时 5 个剂量	静脉注射	与环磷酰胺和异环 磷酰胺一起给药
依托泊苷	100mg/m ² 输液 1 小时	静脉注射	D ₂₂ -D ₂₆ , D ₆₃ -D ₆₇

根据肉瘤起初严重性以及反应幅度，此疗程包括 6 至 10 个这样的循环。

2/ 急性儿科成淋巴细胞白血病

2.1. 诱导化疗(D₁-D₃₀天)

异黄酮类可以加入到推荐的方案中(P.S. Gaynon 等, J. Clin.

Oncol., 1993, 11, 2234-2242; J. Pullen 等, J. Clin. Oncol., 1993, 11: 2234-2242; J. Pullen 等, J. Clin. Oncol., 1993, 11: 839-849; V. J. Land 等, J. Clin. Oncol., 1994, 12: 1939-1945):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	100-200mg/m ² /天 或 2-50mg/kg/天 输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ 和 D ₂₂ -D ₂₇ 和 D ₁ , D ₈ , D ₁₅ 和 D ₂₂
长春新碱	1.5mg/m ² 快速浓 注(最大剂量约 2mg)	静脉注射	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂
L-天冬酰胺酶	6000IU/m ²	肌内注射	3 周内每周 3 次
泼尼松	60mg/m ² , 每天 3 个剂量	口服	D ₁ -D ₂₈
柔红霉素	25mg/m ² /天输液 15 分钟	静脉注射	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ 和 D ₂₂
甲氨喋呤	根据年龄	鞘内	D ₁₅ , D ₂₈
阿糖胞苷	根据年龄	鞘内	D ₁

根据骨髓检查的结果, 在治疗方案的第 28 天向巩固期过渡。

2.2. 巩固/维持化疗

异黄酮类可以引入维持方案(P.S. Gaynon 等, J. Clin. Oncol., 1993, 11, 2234-2242; J. Pullen 等, J. Clin. Oncol., 1993, 11: 839-849; V. J. Land 等, J. Clin. Oncol., 1994, 12: 1939-1945), 按照如下方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	100-200mg/m ² /天 或 2-50mg/kg/天 输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₁₅ -D ₂₀ 和 D ₉₄ - D ₉₉ , D ₁₀₁ -D ₁₀₆ , D ₁₀₈ - D ₁₁₃ , D ₁₂₂ -D ₁₂₇
环磷酰胺	1000mg/m ² 输液 0.5 小时	静脉注射	D ₁ , D ₁₅ , D ₁₂₂
L-天冬酰胺酶	6000U/m ²	肌肉注射	在 D ₉₇ 至 D ₁₂₂ 之间每周 3 次
阿糖胞苷	75mg/m ² /天 输液 15 分钟	静脉注射/ 皮下注射	由 D ₂ , D ₉ , D ₁₆ , D ₂₃ , D ₁₂₃ , D ₁ 开始的 4 天系列
阿霉素	25mg/m ² /天 输液 15 分钟	静脉注射	D ₉₄ , D ₁₀₁ , D ₁₀₈
巯基嘌呤	60mg/m ² /天	口服	D ₁ -D ₉₁ , D ₁₄₃ 至治疗结束
甲氧嘌呤	20mg/m ² /天	口服	在 D ₃₆ 至 D ₇₂ 以及 D ₁₄₃ 至 治疗结束, 每周一次
泼尼松	40mg/m ² /天(每天 分为 3 个剂量)	口服	在 D ₁₄₃ 至治疗结束每月 连续 5 天
硫鸟嘌呤	60mg/m ² /天	口服	D ₁₂₂ -D ₁₃₅
长春新碱	1.5mg/m ² 快速浓 注(最大剂量: 2mg)	静脉注射	D ₉₄ , D ₁₀₁ , D ₁₀₈ , 然后在 D ₁₄₃ 至治疗结束每月一 次
甲氧嘌呤	根据年龄	鞘内	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂ , D ₁₂₃ , D ₁₃₀ , 然后在 D ₁₄₃ 至治疗 结束 3 个月一次

3/ 急性儿科髓细胞性白血病

异黄酮类可以按照如下方案加入到诱导和巩固/维持方案中:

3.1. 诱导化疗

按照 Y. Ravindranath 等, J. Clin. Oncol. 1991, 9: 572-580; M. E. Nesbit 等, J. Clin. Oncol. 1994, 12: 127-135; R. J. Wells 等, J. Clin. Oncol. 1994, 12: 2367-2377:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	100-200mg/m ² /天 或 2-50mg/kg/天 输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₁₀ -D ₁₃
阿糖胞苷	根据年龄	鞘内	D ₁
柔红霉素	20mg/m ² /天输液 24 小时	静脉注射	D ₁ -D ₄ , D ₁₀ -D ₁₃
阿糖胞苷	200mg/m ² /天输 液 24 小时	静脉注射	D ₁ -D ₄ , D ₁₀ -D ₁₃
硫鸟嘌呤	100mg/m ² /天, 每 天分为两个剂量	口服	D ₁ -D ₄ , D ₁₀ -D ₁₃
依托泊苷	100mg/m ² /天输 液 24 小时	静脉注射	D ₁ -D ₄ , D ₁₀ -D ₁₃
地塞米松	6mg/m ² , 每天分 为 3 个剂量	静脉注射/口服	D ₁ -D ₄ , D ₁₀ -D ₁₃

此循环从 D₂₈ 开始重复。

3.2. 巩固/维持化疗

按照 Y. Ravindranath 等, J. Clin. Oncol. 1991, 9: 572-580; M. E. Nesbit 等, J. Clin. Oncol. 1994, 12: 127-135; R. J. Wells 等, J. Clin. Oncol. 1994, 12: 2367-2377:

	剂量	途径	天数
阿糖胞苷	根据年龄	鞘内	D ₁ , D ₂₈ , D ₅₆
异黄酮类	100-200mg/m ² /天或 2-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₃ , D ₂₈ -D ₃₃ , D ₅₆ -D ₆₁ , D ₈₉ -D ₉₄
阿糖胞苷	3000mg/m ² 每 12 小时 输液 3 小时	静脉注射	D ₁ -D ₂ , 及 D ₈ -D ₉
L-天冬酰胺酶	阿糖胞苷用药 3 小时 后 6000IU/m ²	肌肉注射	D ₂ , D ₉
长春新碱	1.5mg/m ² 快速浓注 (最大剂量: 2mg)	静脉注射	D ₂₈ , D ₅₆
硫鸟嘌呤	75mg/m ² /天	口服	D ₂₈ -D ₈₄
阿糖胞苷	25mg/m ² /天快速浓注	静脉注射	D ₂₈ -D ₃₁ , D ₅₆ -D ₅₉
环磷酰胺	75mg/m ² /天输液 0.5 小时	静脉注射	D ₂₈ -D ₃₁ , D ₅₆ -D ₅₉
阿糖胞苷	25mg/m ² /天快速浓注	皮下注射/ 静脉注射	D ₈₉ -D ₉₃
硫鸟嘌呤	50mg/m ² /天	口服	D ₈₉ -D ₉₃
依托泊苷	100mg/m ² /天输液 1 小时	静脉注射	D ₈₉ , D ₉₂
地塞米松	2mg/m ² /天	口服	D ₈₉ -D ₉₂
柔红霉素	30mg/m ² 输液 15 分钟	静脉注射	D ₈₉

4/ 儿科何杰金氏病

按照 E.A. Gehan 等描述, 异黄酮类可以加入到 MOPP-ABVD 方案中(Cancer 1990; 65: 1429-1437), S.P. Hunger 等(J. Clin. Oncol. 1994; 12: 2160-2166)和 M. M. Hudson 等(J. Clin. Oncol. 1993; 11: 100-108):

	剂量	途径	天数
异黄酮类	100-200mg/m ² /天或 2-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ 和 D ₈ -D ₁₂
氮芥(M)	6mg/m ² 快速浓注	静脉注射	D ₁ , D ₈
长春新碱(O)	1.5mg/m ² 快速浓注(最大 2mg)	静脉注射	D ₁ , D ₈
丙卡巴肼(P)	100mg/m ² /天	口服	D ₁ -D ₁₄
泼尼松(P)	40mg/m ² /天(每天分为 3 个剂量)	口服	D ₁ -D ₁₄
阿霉素(A)	25mg/m ² /天输液 15 分钟	静脉注射	D ₂₉ , D ₄₃
博来霉素(B)	10U/m ² 输液 15 分钟	静脉注射	D ₂₉ , D ₄₃
长春碱(V)	6mg/m ² 快速浓注(最大 2mg)	静脉注射	D ₂₉ , D ₄₃
达卡巴嗪(D)	375mg/m ² 输液 15 分钟	静脉注射	D ₂₉ , D ₄₃

此循环应以每 8 周 1 个循环的频率重复 6 次, 此疗程包括 6 个循环。

如果要进行自体骨髓移植(自身移植), 可以按照如下方案(其中同种异基因移植在 D₀ 天发生)使用 R. Chopra 等(Blood 1993; 81: 1137-1145), C. Wheeler 等(J. Clin. Oncol. 1990; 8: 648-656)和 R. J. Jones 等(J. Clin. Oncol. 1990, 8: 527-537)所述 CVB 方法进行:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	100-200mg/m ² /天或 2-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₋₇ , D ₋₁
环磷酰胺	1800mg/m ² /天, 1 小时 输液 2 次	静脉注射	D ₋₇ , D ₋₆ , D ₋₅ , D ₋₄
卡莫司汀(BCNU)	112mg/m ² /天输液 0.5 小时	静脉注射	D ₋₇ , D ₋₆ , D ₋₅ , D ₋₄
依托泊苷	500mg/m ² /天, 1 小时输 液 2 次	静脉注射	D ₋₇ , D ₋₆ , D ₋₅ , D ₋₄

异黄酮类也可以与诱导化疗方案(A.T. Meadows 等, J. Clin. Oncol. 1989, 7: 92-99; C. Patte 等, Med. Ped. Oncol. 1992, 20: 105-113 和 A. Reiter 等, J. Clin. Oncol. 1995, 13: 359-372)及维持化疗方案结合:

5.1 诱导化疗

	剂量	途径	天数
异黄酮类	100-200mg/m ² /天 或 2-50mg/kg/天输 液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₁₇ -D ₂₂ , D ₂₄ -D ₂₉
环磷酰胺	1200mg/m ² 输液 0.5 小时	静脉注射	D ₁
阿糖胞苷	根据年龄	鞘内	D ₁
长春新碱	1.5mg/m ² 快速浓 注(最大 2mg)	静脉注射	D ₃ , D ₁₀ , D ₁₇ , D ₂₄
泼尼松	60mg/m ² /天, 每天 分为 3 个剂量	口服	D ₃ -D ₂₈
柔红霉素	60mg/m ² 输液 15 分钟	静脉注射	D ₁₇
L-天冬酰氨酶	6000U/m ² /天输液 15 分钟	肌肉注射	D ₁₇ -D ₃₅ , 每周 3 次
甲氨喋呤	根据年龄	鞘内	D ₁₇ , D ₃₁

5.2 维持化疗:

按照如下方案:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	100-200mg/m ² /天或 2-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₁₅ -D ₂₀ , D ₂₉ -D ₃₄
环磷酰胺	1000mg/m ² 输液 0.5 小时	静脉注射	D ₁
长春新碱	1.5mg/m ² 快速浓注(最大 2mg)	口服	D ₁ , D ₅ (从循环 2 至 10)
甲氨喋呤	300mg/m ² /天(60%输液 15 分钟及 40%输液 4 小时)	静脉注射	D ₁₅
甲酰四氢叶酸	10mg/m ² /每 4 小时	口服	D ₁₆
柔红霉素	30mg/m ² 输液 0.5 小时	静脉注射	D ₂₉
甲氨喋呤	根据年龄	鞘内	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ (循环 1), 然后每月一次(循环 2 至 10)

此疗程包括 10 个循环。

6/ 儿科成神经细胞瘤

采用 R. P. Castleberry 等(J. Clin. Oncol. 1992; 10: 1299-1304), A. Garaventa 等(J. Clin. Oncol. 1993; 11: 1770-1779)和 D.C. West 等(J. Clin. Oncol. 1992; 11: 84-90)推荐的综合化疗方案 Doxo-E-Cy-Pt:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	100-200mg/m ² /天或 2-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₂₈ -D ₃₅ , D ₅₈ -D ₆₅
阿霉素	25mg/m ² /天输液 15 分钟	静脉注射	D ₂ , D ₃₀ , D ₅₈
依托泊苷	100mg/m ² 输液 1 小时	口服/鼻内、胃	D ₂ , D ₅ , D ₃₀ , D ₃₃ , D ₅₈ , D ₆₁
环磷酰胺	1000mg/m ² 输液 0.5 小时	静脉注射	D ₃ , D ₄ , D ₃₁ , D ₃₂ , D ₅₉ , D ₆₀
顺铂	60mg/m ² 输液 6 小时	静脉注射	D ₁ , D ₂₈ , D ₅₆

9 周后进行对治疗反应的评价以便确定是否采取手术切除、放疗或新的化疗。

7/ 儿科骨肉瘤

异黄酮类可以加入到如 M. Hudson 等(J. Clin. Oncol. 1990; 8: 1988-1997), P.A. Meyers(J. Clin. Oncol. 1992; 10: 5-15)和 V.H.C. Bramwell 等(J. Clin. Oncol. 1992; 10: 1579-1591)描述的 Doxo-Pt-Mtx-Lev 方案中:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	100-200mg/m ² /天 或 2-50mg/kg/天 输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₂₁ - D ₂₆ , D ₂₈ -D ₃₃
阿霉素	25mg/m ² /天输液 24 小时	静脉注射	D ₁ -D ₃
顺铂	120mg/m ² 输液 6 小时	静脉注射	D ₁
甲氨喋呤	12mg/m ² /天输液 1 小时	静脉注射	D ₂₁ , D ₂₈
甲酰四氢叶酸	每 6 小时 100mg/m ²	口服	D ₂₂ , D ₂₉

8/ 儿科横纹肌肉瘤

Vcr-Dact-CY-Mesna 方案(H. Maurer 等, Cancer 1993; 71: 1904-1922 和 L. R. Mandell 等, Oncology 1993; 7: 71-83)可以包括异黄酮类的静脉内输液, 方案如下:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	100-200mg/m ² /天或 2-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂ , D ₂₂ -D ₂₇ , D ₄₃ -D ₄₇
长春新碱	1.5mg/m ² /天快速浓注 (最大 2mg)	静脉注射	D ₁ , D ₈ , D ₁₅ , D ₂₂ , D ₂₉ , D ₃₆ , D ₄₃ , D ₅₀ 和 D ₅₇
放线菌素 D	0.015mg/kg 快速浓注 (每天最大剂量: 0.5mg)	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₂₂ -D ₂₇ , D ₄₃ -D ₄₇
环磷酰胺	2.2g/m ² 输液 1 小时	静脉注射	D ₁ , D ₂₂ , D ₄₃
巯乙磺酸钠	360mg/m ² 输液 1 小时, 每 3 小时 5 个剂量	静脉注射	D ₁ , D ₂₂ , D ₄₃

在治疗的第 9 周末评价效果以决定随后的治疗(手术、放疗, 继续化疗)。

9/ 儿童体内的 Wilm 氏肿瘤

在 G.J. D'Angio 等(Cancer, 1989; 64: 349-360)和 D.M. Green 等(J. Clin. Oncol. 1993; 11: 91-95)描述的 Vcr-Dact 方案中:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	100-200mg/m ² /天或 2-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₁ -D ₅ , D ₈ -D ₁₂ , 然后每周
长春新碱	2mg/m ² 快速浓注(最大 剂量: 2mg)	静脉注射	D ₇ , 然后每周
放线菌素 D	0.045mg/kg 快速浓注 (P≤30kg), 1.35mg/m ² (P>30kg), (最 大剂量: 3mg)	静脉注射	D ₁ , 然后每 3 周

此方案在手术切除后开始。

在自体骨髓移植(自身移植)情况下, 按照 A. Garaventar 等(Med.

Pediatr. Oncol. 1994; 22: 11-14), E-Thio-Cy 方案可以修改如下:

	剂量	途径	天数
异黄酮类	100-200mg/m ² /天或 2-50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₋₈ -D ₋₁
依托泊苷	1800mg/m ² (输液 24 小时)	静脉注射	D ₋₈
噻替派	300mg/m ² /天输液 2 小时	静脉注射	D ₋₇ , D ₋₆ , D ₋₅
环磷酰胺	50mg/kg/天输液 1 小时	静脉注射	D ₋₄ , D ₋₃ , D ₋₂ , D ₋₁

骨髓移植在 D₀ 天进行。